

***** STN TOKYO *****

FILE WPIDS

FILE 'WPIDS' ENTERED AT 13:30:48 ON 27 JUN 2006
 COPYRIGHT (C) 2006 THE THOMSON CORPORATION

Reference 8

=> E W02003062440/PN
 E3 1 --> W02003062440/PN

=> S E3
 L1 1 W02003062440/PN
 (W02003062440/PN)

=> D L1 ALL

L1 ANSWER 1 OF 1 WPIDS COPYRIGHT 2006 THE THOMSON CORP on STN

AN 2003-663397 [62] WPIDS <<LOGINID::20060627>>

DNC C2003-180199

TI New xanthone derivatives useful as semaphorin inhibitors for the
 treatment of neuropathic and neurodegenerative diseases, e.g. age-related
 neuropathies, neuropathies due to cerebral infarction, diabetic
 neuropathy or Alzheimer's disease.

DC B02

IN MIYAUCHI, H

PA (SUMU) SUMITOMO PHARM CO LTD

CYC 101

PI WO 2003062440 A1 20030731 (200362)* JA 101 C12P017-06 <--

RW: AT BE BG CH CY CZ DE DK EA EE ES FI FR GB GH GM GR HU IE IT KE LS
 LU MC MW MZ NL OA PT SD SE SI SK SL SZ TR TZ UG ZM ZW

W: AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH CN CO CR CU CZ DE DK
 DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KR KZ
 LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NO NZ OM PH PL PT RO
 RU SC SD SE SG SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VC VN YU ZA ZM
 ZW

AU 2003238016 A1 20030902 (200422) C12P017-06

ADT WO 2003062440 A1 WO 2003-JP438 20030120; AU 2003238016 A1 AU 2003-238016
20030120

FDT AU 2003238016 A1 Based on WO 2003062440

PRAI JP 2002-11147 20020121

IC ICM C12P017-06

ICS A61K031-35; A61K031-352; A61K031-3522; A61K031-355; A61P025-00;
 A61P025-000; A61P025-14; A61P025-144; A61P025-16; A61P025-166;
 A61P025-28; A61P025-288; A61P043-00; A61P043-000; C07D311-86;
 C07D311-866; C07D493-04; C07D493-044

AB W02003062440 A UPAB: 20030928

NOVELTY - Xanthone derivatives (I) are new.

DETAILED DESCRIPTION - Xanthone derivatives of formula (I) are new.

R3 = H, COOH, COOSiQ3, CONR6R7 or COOAlk1, COOCyc or COOAr (all
 optionally substituted);

Q = Alk or phenyl;

Alk = 1-6C alkyl;

Alk1 = Alk, 2-6C alkenyl or 2-6C alkynyl;

Cyc = 3-7C cycloalkyl;

Ar = aryl;

R6, R7 = H or Alk, Cyc or Ar (all optionally substituted); or

R6+R7 = 3-7C alkylene (optionally interrupted by heteroatoms);

BEST AVAILABLE COPY

R4 = H, OH, OSiQ3 or OCOAlk (optionally substituted), OCOcyc, OCOAr, OAlk1, OCyc or OAr;
R5 = H, SiQ3 or COAlk (optionally substituted), COcyc, COAr, Alk1, Cyc or Ar;
R1 = Me or a group of formula (v) or (vi);
R2 = H, a group of formula (i)-(iv) or acetyl;
R8 = H, COOSiQ3, COOH or COOAlk, COOCyc or COOAr (all optionally substituted);
R9 = a group R4;
R10, R11, R13-R15 = a group R5; and
R12 = H, CH2OCH3 or a group of formula (vii).

Provided that:

(1) when R3, R8 = H or COOH, and one of R4 and R9 = H and the other = OH, one of R5, R10, R11, R13-R15 is not H; and

(2) Compounds (I) are excluded where R1 = a group (v), R2 = acetyl, R3, R8 = COOMe, R4, R9 = OMe and R5, R10 = Me.

ACTIVITY - Neuroprotective; Nootropic; Cerebroprotective; Antidiabetic; Ophthalmological; Antiparkinsonian; Anticonvulsant.
No biological data given.

MECHANISM OF ACTION - Semaphorin-Inhibitor.

USE - Compounds (I) are semaphorin inhibitors useful for treating or preventing neuropathic and neurodegenerative diseases such as age-related neuropathies, neuropathies due to cerebral infarction, diabetic neuropathy, glaucoma, macular degeneration, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis and Huntington's chorea.

Dwg. 0/0

FS CPI

FA AB; GI; DCN

MC CPI: B05-B01B; B06-A01; B06-A03; B14-J01; B14-L06; B14-N03; B14-S01;
B14-S04

=> FILE CA

FILE 'CA' ENTERED AT 13:32:36 ON 27 JUN 2006
USE IS SUBJECT TO THE TERMS OF YOUR STN CUSTOMER AGREEMENT.
PLEASE SEE "HELP USAGETERMS" FOR DETAILS.
COPYRIGHT (C) 2006 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS)

=> E W02003062440/PN

E3 1 --> W02003062440/PN

=> S E3

L2 1 W02003062440/PN
(W02003062440/PN)

=> D L2 ALL

L2 ANSWER 1 OF 1 CA COPYRIGHT 2006 ACS on STN
AN 139:132520 CA <<LOGINID::20060627>>
ED Entered STN: 21 Aug 2003
TI Xanthone derivatives manufacture with Penicillium
IN Miyauchi, Hiroshi
PA Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd., Japan
SO PCT Int. Appl., 101 pp.
CODEN: PIXXD2

BEST AVAILABLE COPY

DT Patent
 LA Japanese
 IC ICM C12P017-06
 ICS C07D311-86; C07D493-04; A61K031-35; A61K031-352; A61P025-00;
 A61P025-14; A61P025-16; A61P025-28; A61P043-00
 CC 16-2 (Fermentation and Bioindustrial Chemistry)
 Section cross-reference(s): 1, 63

FAN.CNT 1

PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
PI WO 2003062440	A1	20030731	WO 2003-JP438	20030120 <--
W: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW RW: GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW, AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR, BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG				

PRAI JP 2002-11147 A 20020121

CLASS

PATENT NO.	CLASS	PATENT FAMILY CLASSIFICATION CODES
WO 2003062440	ICM	C12P017-06
	ICS	C07D311-86; C07D493-04; A61K031-35; A61K031-352; A61P025-00; A61P025-14; A61P025-16; A61P025-28; A61P043-00
	IPC1	C12P0017-06 [ICM,7]; C12P0017-02 [ICM,7,C*]; C07D0311-86 [ICS,7]; C07D0311-00 [ICS,7,C*]; C07D0493-04 [ICS,7]; C07D0493-00 [ICS,7,C*]; A61K0031-35 [ICS,7]; A61K0031-352 [ICS,7]; A61P0025-00 [ICS,7]; A61P0025-14 [ICS,7]; A61P0025-16 [ICS,7]; A61P0025-28 [ICS,7]; A61P0043-00 [ICS,7]
	IPCR	C07D0311-00 [I,C*]; C07D0311-86 [I,A]; C12P0017-02 [I,C*]; C12P0017-06 [I,A]
	ECLA	C07D311/86; C12P017/06

OS MARPAT 139:132520

AB The xanthone derivs. (I) useful as semaphorin inhibitors are useful for manufacturing pharmaceuticals for prevention and control of various neuropathic diseases/neurodegenerative diseases. I may also be synthesized chemical from the xanthone derivs. produced with the Penicillium isolated from a soil sample. The morphol. and physiol. characteristics of the Penicillium and physicochem. characteristics of I were also given.

ST xanthone deriv semaphorin inhibitor neuropathic neurodegenerative disease

IT Nervous system, disease
 (degeneration; xanthone derivs. manufacture with Penicillium for prevention and control of neuropathic and neurodegenerative diseases)

IT Nerve, disease
 (neuropathy; xanthone derivs. manufacture with Penicillium for prevention and control of neuropathic and neurodegenerative diseases)

IT Proteins
 RL: BSU (Biological study, unclassified); THU (Therapeutic use); BIOL (Biological study); USES (Uses)
 (semaphorin, inhibitors to; xanthone derivs. manufacture with Penicillium

for prevention and control of neuropathic and neurodegenerative diseases)

IT Drugs

Fermentation

Health products

Nerve regeneration

Penicillium

(xanthone derivs. manufacture with Penicillium for prevention and control of neuropathic and neurodegenerative diseases)

IT 569353-52-2P

RL: BPN (Biosynthetic preparation); RCT (Reactant); THU (Therapeutic use); BIOL (Biological study); PREP (Preparation); RACT (Reactant or reagent); USES (Uses)

(xanthone derivs. manufacture with Penicillium for prevention and control of neuropathic and neurodegenerative diseases)

IT 90-47-1DP, Xanthone, derivs. 133293-89-7P 145349-97-9P 159305-44-9P

396069-42-4P 396069-43-5P 396069-44-6P 396069-45-7P 396069-46-8P

396069-47-9P 396069-48-0P 396069-49-1P 396069-50-4P 396069-51-5P

396069-52-6P 396069-53-7P 396069-54-8P 396069-55-9P 396069-56-0P

396069-57-1P 396069-58-2P

RL: BPN (Biosynthetic preparation); THU (Therapeutic use); BIOL

(Biological study); PREP (Preparation); USES (Uses)

(xanthone derivs. manufacture with Penicillium for prevention and control of neuropathic and neurodegenerative diseases)

IT 569353-53-3P

RL: RCT (Reactant); SPN (Synthetic preparation); PREP (Preparation); RACT (Reactant or reagent)

(xanthone derivs. manufacture with Penicillium for prevention and control of neuropathic and neurodegenerative diseases)

IT 569353-54-4P 569353-55-5P 569353-56-6P 569353-57-7P 569353-58-8P

569353-59-9P 569353-60-2P 569353-61-3P 569353-62-4P

RL: SPN (Synthetic preparation); PREP (Preparation)

(xanthone derivs. manufacture with Penicillium for prevention and control of neuropathic and neurodegenerative diseases)

RE.CNT 8 THERE ARE 8 CITED REFERENCES AVAILABLE FOR THIS RECORD

RE

(1) Semaphorin Nomenclature Committee; Cell 1999, V97, P551

(2) Sumitomo Pharmaceuticals Co Ltd; EP 896058 A1 1999 CA

(3) Sumitomo Pharmaceuticals Co Ltd; WO 9720928 A1 1999 CA

(4) Sumitomo Pharmaceuticals Co Ltd; WO 0209756 A1 2002 CA

(5) Sumitomo Pharmaceuticals Co Ltd; AU 200176694 A 2002

(6) Wrigley, S; Pure & Appl Chem 1994, V66(10/11), P2383 CA

(7) Xenova Ltd; EP 580609 A1 1992 CA

(8) Xenova Ltd; WO 9216517 A1 1992 CA

=> D COS

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2003年7月31日 (31.07.2003)

PCT

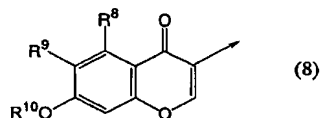
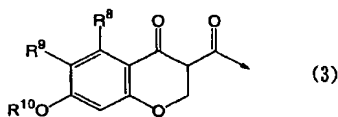
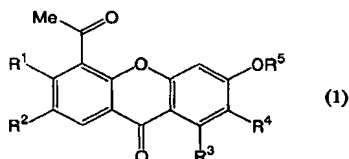
(10) 国際公開番号
WO 03/062440 A1

- (51) 国際特許分類: C12P 17/06, C07D 311/86, 493/04, A61K 31/35, 31/352, A61P 25/00, 25/14, 25/16, 25/28, 43/00
- (21) 国際出願番号: PCT/JP03/00438
- (22) 国際出願日: 2003年1月20日 (20.01.2003)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ: 特願2002-11147 2002年1月21日 (21.01.2002) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 住友製薬株式会社 (SUMITOMO PHARMACEUTICALS CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-8510 大阪府 大阪市 中央区道修町2丁目2-8 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 宮内 浩 (MIYAUCHI, Hiroshi) [JP/JP]; 〒597-0051 大阪府 貝塚市 王子893-11 Osaka (JP).
- (74) 代理人: 五十部 穰 (ISOBE, Yutaka); 〒554-0022 大阪府 大阪市 此花区春日出中3丁目1-9 8 住友製薬株式会社 知的財産部内 Osaka (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書

[続葉有]

(54) Title: XANTHONE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: キサントン誘導体



(57) Abstract: A compound represented by the following formula: (1) wherein R^3 represents hydrogen, carboxy, alkoxy, carbonyl, etc.; R^4 represents hydrogen, hydroxy, alkanoyloxy, cycloalkylcarbonyloxy, aroyloxy, etc.; R^5 represents hydrogen, alkanoyl, cycloalkylcarbonyl, aroyl, etc.; and R^1 and R^2 are as follows: R^1 represents methyl and R^2 represents a group represented by the formula (3) etc., or R^1 represents a group represented by the formula (8) etc., and R^2 represents acetyl. The xanthone derivative is useful as a preventive or therapeutic agent for various neuropathic diseases/neurodegenerative diseases.

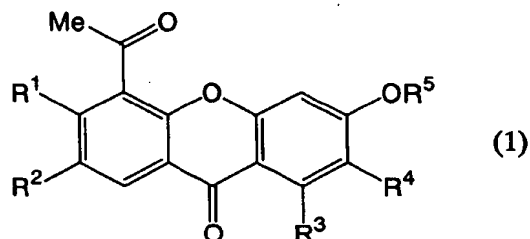
[続葉有]



[続葉有]

(57) 要約:

下記式で表される化合物:



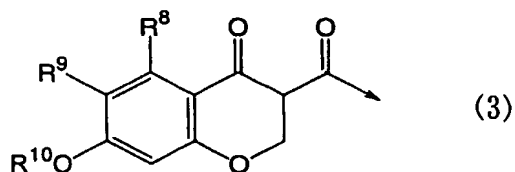
(R³は水素原子、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基などを表す。

R⁴は水素原子、水酸基、アルカノイルオキシ基、シクロアルキルカルボニルオキシ基、アロイルオキシ基などを表す。

R⁵は水素原子、アルカノイル基、シクロアルキルカルボニル基、アロイル基などを表す。

R¹及びR²は、

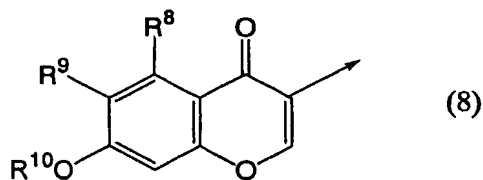
[I] R¹はメチル基を表し、R²は式:



で表される基などを表すか、

[II] R¹は式:

で表される基などを表し、



R²はアセチル基を表す。))。

各種神経障害性疾患・神経変性疾患に対する予防剤や治療剤として有用なキサントン誘導体を提供する。



2文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

明細書

キサントン誘導体

技術分野

- 5 本発明は、新規なキサントン誘導体、並びに、それらを有効成分として含有するセマフォリン阻害剤、中枢又は末梢における神経再生促進剤、神経障害性疾患・神経変性疾患等の予防・治療剤に関する。

背景技術

- 10 神経細胞は成体において分裂能を持っていない特殊な組織である。そのため一旦障害を受けると長期にわたって障害が続く。特に脳や脊髄といった中枢神経系では全く再生能がない。脊髄損傷に代表される外因性の傷害やアルツハイマー病、パーキンソン病といった神経変性疾患に対する治療方法がないことも、中枢神経における再生能が無いことが一つの原因になっているといえることができる。他方、末梢神経は再生能
- 15 を有しており、一旦切断された後も軸索が再生し機能が回復する。しかしこの場合にも再生に要する期間は数ヶ月から1年以上と非常に長時間を要し、患者にとっての苦痛は大きい。更にこのように再生に長期間を要するために、その間に神経細胞が死滅し機能回復に至らない場合も多い。このように再生能を有する末梢神経の場合も、脳や脊髄といった中枢神経系の環境では全く伸長することはできない。そのため、中枢神
- 20 経系には神経の伸長を阻止する物質が存在しているとされている。この中枢神経系に存在する神経再生阻害物質を抗体などで抑制すると一部ではあるが、中枢での神経再生が起こり、機能の回復も見られる。最近、この中枢神経再生阻害因子としてNogoが発見された (Nature 403, 434, 2000, Nature 403, 439, 2000)。しかし、Nogoを阻害することによって、再生する神経線維は一部であり、他の再生阻害物質が存在する
- 25 のではないかと考えられているが、インビゴで神経の再生阻害に働いている因子は、これまで明らかにされていない。

ところで、セマフォリンは、もともと発生期におけるバツタの神経系形成に関係する因子としてその遺伝子が単離されたものであるが、その後、線虫、魚、哺乳類さらにはある種のウイルスなどにも分布する大きな遺伝子ファミリーを形成していることが報告され、現在ではセマフォリン遺伝子は構造上8つの遺伝子サブファミリー、クラス、に分類されている（Cell 97, 551, 1999）。セマフォリンは神経成長円錐を退縮させ軸索の伸長を抑制する因子として同定された内因性のタンパク質であり、これまでに約20種の分子種が知られている（Cell 97, 551, 1999）が、多くのセマフォリンファミリーの大部分の機能について詳しいことはわかっていない。最もよく研究されているのがクラス3型と呼ばれるサブファミリーの遺伝子群であり、これらの翻訳産物はすべて分泌型蛋白質である。これらの遺伝子がコードする蛋白質はインビトロで強い神経突起伸長抑制活性、成長円錐退縮活性を有していることが知られているが、ある条件下では神経突起伸長に誘引的に作用するとの報告もある。中でも最も良く研究されているのがセマフォリン3A（Sema3A）（Cell 75, 217, 1993, Cell 75, 1389, 1993）であり、この蛋白は10pMという低濃度で短時間のうちに培養神経細胞の成長円錐退縮を誘発する。セマフォリンのインビボでの機能を解析する研究として、Sema3Aの受容体の一つのコンポーネントであるニューロピリン-1のノックアウトマウスの研究がなされている（Neuron 19, 995, 1997）。当該ノックアウトマウスは胎生致死であるが、三叉神経など一部の神経系の走行異常、血管形成異常が起こることが知られている。一方、Sema3Aのノックアウトマウスでも同様の神経系の走行異常は認められる。

その他セマフォリンに関しては、セマフォリンW、セマフォリンY、セマフォリンZに対する抗体等のアンタゴニストやアンチセンスヌクレオチドを中枢神経の再生促進剤とすること（W098/15628、W098/11216、W098/20928）や、神経細胞とヒトコラプシンに特異的に結合する抗体とを接触させることにより、神経突起成長を誘導する方法（米国特許第5416197号明細書）が知られている。しかし、セマフォリンを特異的に阻害する低分子化合物は、これまで全く知られていなかった。

発明の開示

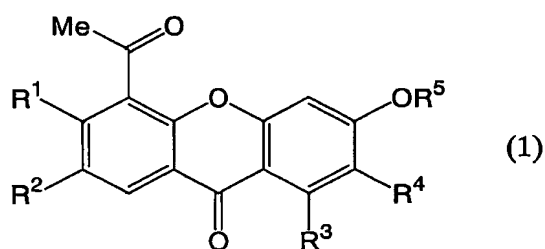
本発明の課題は、セマフォリン阻害剤や、かかるセマフォリン阻害剤を有効成分として含有する、末梢あるいは中枢における神経再生促進剤や、かかる神経再生促進剤を含有する神経障害性疾患・神経変性疾患に対する予防剤や治療剤等を提供すること

5 にある。

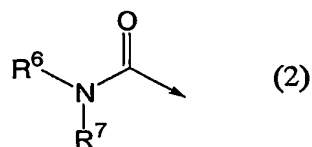
本発明者らは、ペニシリウム・エスピー (Penicillium sp.) S P F - 3 0 5 9 株 (独立行政法人産業技術総合研究所特許生物寄託センター受託番号 F E R M B P - 7 6 6 3) の培養物中に見い出される化合物群およびそれらを化学的に修飾した誘導体が、セマフォリン阻害活性を有することを見い出し、本発明を完成するに

10 至った。

すなわち、本発明は、一般式 (1)



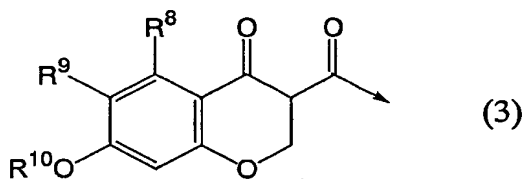
[式中、R³は水素原子、カルボキシル基、C₁-C₆アルコキシカルボニル基、置換C₁-C₆アルコキシカルボニル基、C₃-C₇シクロアルキルオキシカルボニル基、C₂-C₆アルケニルオキシカルボニル基、置換C₂-C₆アルケニルオキシカルボニル基、C₂-C₆アルキニルオキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、置換アリールオキシカルボニル基、トリ (C₁-C₆アルキル/フェニル) シリルオキシカルボニル基又は一般式 (2)



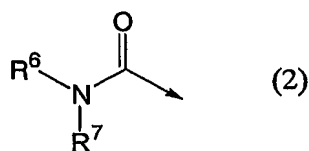
20 (式中、R⁶およびR⁷はそれぞれ、水素原子、C₁-C₆アルキル基、置換C₁-C₆アルキル基、C₃-C₇シクロアルキル基、アリール基または置換アリール基を表すか、

あるいは R^6 および R^7 は一緒になって C_3-C_7 アルキレン基またはヘテロ原子を含むアルキレン基を表す。)で表される基を表し、 R^4 は水素原子、水酸基、 C_2-C_7 アルカノイルオキシ基、置換 C_2-C_7 アルカノイルオキシ基、 C_4-C_8 シクロアルキルカルボニルオキシ基、アロイルオキシ基、置換アロイルオキシ基、 C_1-C_6 アルコキシ基、置換 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_3-C_7 シクロアルコキシ基、 C_2-C_6 アルケニルオキシ基、置換 C_2-C_6 アルケニルオキシ基、 C_2-C_6 アルキニルオキシ基、アリールオキシ基、置換アリールオキシ基又はトリ (C_1-C_6 アルキル/フェニル) シリルオキシ基を表し、 R^5 は水素原子、 C_2-C_7 アルカノイル基、置換 C_2-C_7 アルカノイル基、 C_4-C_8 シクロアルキルカルボニル基、アロイル基、置換アロイル基、 C_1-C_6 アルキル基、置換 C_1-C_6 アルキル基、 C_3-C_7 シクロアルキル基、 C_2-C_6 アルケニル基、置換 C_2-C_6 アルケニル基、 C_2-C_6 アルキニル基、アリール基、置換アリール基又はトリ (C_1-C_6 アルキル/フェニル) シリル基を表す。 R^1 及び R^2 は、下記の [I] 又は [II] のいずれか一方により表される。

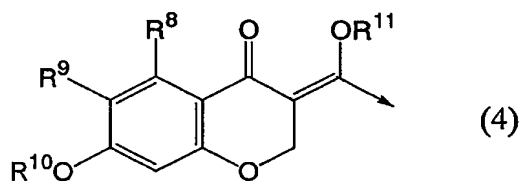
[I] R^1 はメチル基を表し、 R^2 は一般式 (3)、一般式 (4)、一般式 (5) 又は一般式 (7) のいずれかで表される基を表す。



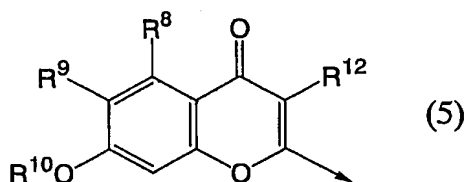
(式中、 R^8 は水素原子、カルボキシ基、 C_1-C_6 アルコキシカルボニル基、置換 C_1-C_6 アルコキシカルボニル基、 C_3-C_7 シクロアルキルオキシカルボニル基、 C_2-C_6 アルケニルオキシカルボニル基、置換 C_2-C_6 アルケニルオキシカルボニル基、 C_2-C_6 アルキニルオキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、置換アリールオキシカルボニル基、トリ (C_1-C_6 アルキル/フェニル) シリルオキシカルボニル基又は一般式 (2)



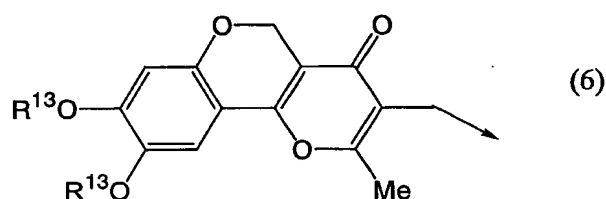
- (式中、 R^6 および R^7 は前述と同義を表す。) で表される基を表し、 R^9 は水素原子、水酸基、 C_2-C_7 アルカノイルオキシ基、置換 C_2-C_7 アルカノイルオキシ基、 C_4-C_8 シクロアルキルカルボニルオキシ基、アロイルオキシ基、置換アロイルオキシ基、
 5 C_1-C_6 アルコキシ基、置換 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_3-C_7 シクロアルコキシ基、 C_2-C_6 アルケニルオキシ基、置換 C_2-C_6 アルケニルオキシ基、 C_2-C_6 アルキニルオキシ基、アリールオキシ基、置換アリールオキシ基又はトリ (C_1-C_6 アルキル/フェニル) シリルオキシ基を表し、 R^{10} は水素原子、 C_2-C_7 アルカノイル基、置換 C_2-C_7 アルカノイル基、 C_4-C_8 シクロアルキルカルボニル基、アロイル基、置換アロイル基、
 10 C_1-C_6 アルキル基、置換 C_1-C_6 アルキル基、 C_3-C_7 シクロアルキル基、 C_2-C_6 アルケニル基、置換 C_2-C_6 アルケニル基、 C_2-C_6 アルキニル基、アリール基、置換アリール基又はトリ (C_1-C_6 アルキル/フェニル) シリル基を表す。)



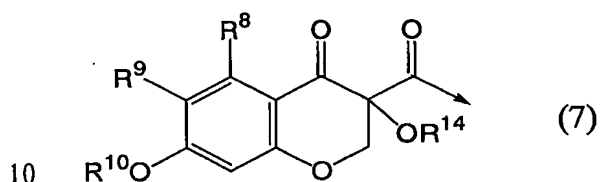
- 15 (式中、 R^8 、 R^9 及び R^{10} は前述と同義であり、 R^{11} は水素原子、 C_2-C_7 アルカノイル基、置換 C_2-C_7 アルカノイル基、 C_4-C_8 シクロアルキルカルボニル基、アロイル基、置換アロイル基、 C_1-C_6 アルキル基、置換 C_1-C_6 アルキル基、 C_3-C_7 シクロアルキル基、 C_2-C_6 アルケニル基、置換 C_2-C_6 アルケニル基、 C_2-C_6 アルキニル基、アリール基、置換アリール基又はトリ (C_1-C_6 アルキル/フェニル)
 20 シリル基を表す。)



(式中、 R^8 、 R^9 及び R^{10} は前述と同義である。 R^{12} は水素原子、メトキシメチル基、又は一般式(6)



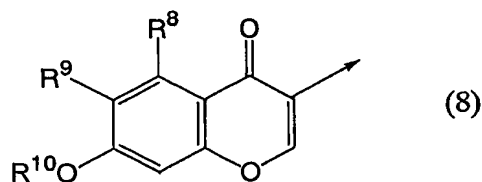
- 5 (式中、 R^{13} は水素原子、 C_2-C_7 アルカノイル基、置換 C_2-C_7 アルカノイル基、 C_4-C_8 シクロアルキルカルボニル基、アロイル基、置換アロイル基、 C_1-C_6 アルキル基、置換 C_1-C_6 アルキル基、 C_3-C_7 シクロアルキル基、 C_2-C_6 アルケニル基、置換 C_2-C_6 アルケニル基、 C_2-C_6 アルキニル基、アリール基、置換アリール基又はトリ(C_1-C_6 アルキル/フェニル)シリル基を表す。)を表す。)



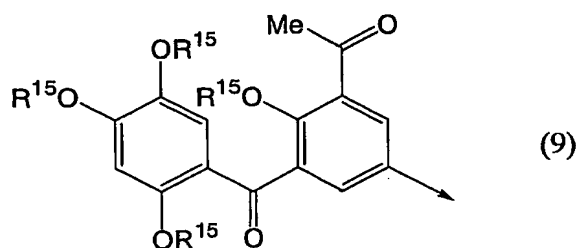
- 10 (式中、 R^8 、 R^9 及び R^{10} は前述と同義である。 R^{14} は水素原子、 C_2-C_7 アルカノイル基、置換 C_2-C_7 アルカノイル基、 C_4-C_8 シクロアルキルカルボニル基、アロイル基、置換アロイル基、 C_1-C_6 アルキル基、置換 C_1-C_6 アルキル基、 C_3-C_7 シクロアルキル基、 C_2-C_6 アルケニル基、置換 C_2-C_6 アルケニル基、 C_2-C_6 アルキニル基、アリール基、置換アリール基又はトリ(C_1-C_6 アルキル/フェニル)シリル基を表す。)
- 15

[II] R^1 は一般式(8)又は一般式(9)で表される基を表し、 R^2 はアセチル基を

表す。

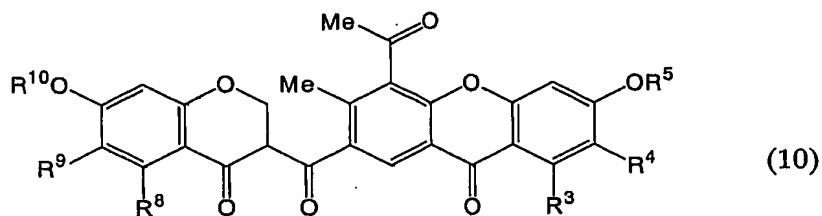


(式中、 R^8 、 R^9 及び R^{10} は前述と同義である。)

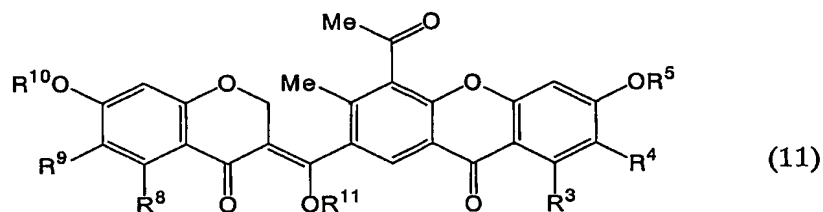


- 5 (式中、 R^{15} は水素原子、 C_2-C_7 アルカノイル基、置換 C_2-C_7 アルカノイル基、 C_4-C_8 シクロアルキルカルボニル基、アロイル基、置換アロイル基、 C_1-C_6 アルキル基、置換 C_1-C_6 アルキル基、 C_3-C_7 シクロアルキル基、 C_2-C_6 アルケニル基、置換 C_2-C_6 アルケニル基、 C_2-C_6 アルキニル基、アリール基、置換アリール基又はトリ (C_1-C_6 アルキル/フェニル) シリル基を表す。)
- 10 ただし、 R^3 及び R^8 の両方が水素原子又はカルボキシル基である場合には、 R^4 または R^9 のうち少なくとも一方は水素原子でも水酸基でもないか、あるいは R^5 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{13} 、 R^{14} または R^{15} のうち少なくとも一つは水素原子ではない。また、 R^1 が一般式(8)で表される基であり、かつ、 R^2 がアセチル基であり、 R^3 および R^8 がメトキシカルボニル基であり、 R^4 および R^9 がメトキシ基であり、 R^5 および R^{10}
- 15 がメチル基である化合物を除く。] で表されるキサントン誘導体に関する。

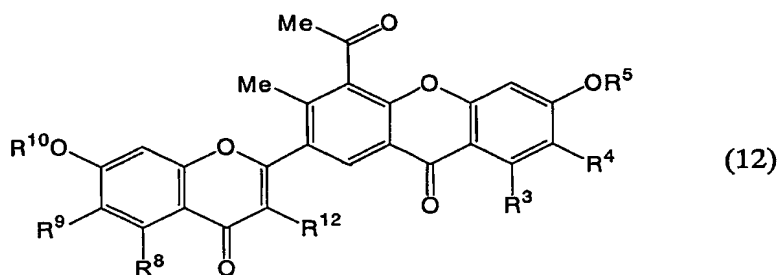
更に詳しくは、一般式(10)



(式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^8 、 R^9 及び R^{10} は前述と同義である。)で表される化合物、一般式(11)

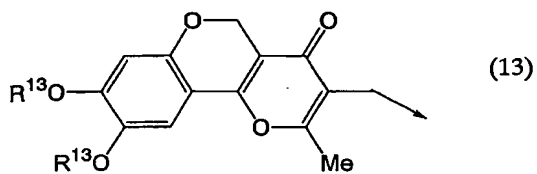


5 (式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 及び R^{11} は前述と同義である。)で表される化合物、一般式(12)

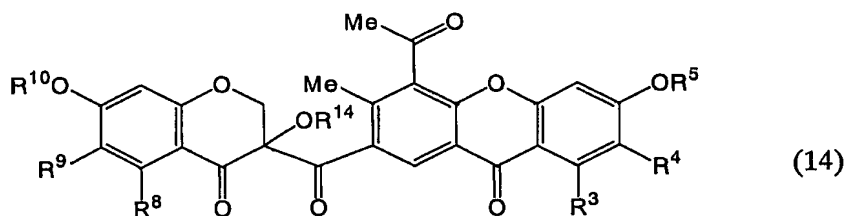


(式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^8 、 R^9 及び R^{10} は前述と同義である。 R^{12} は水素原子、メトキシメチル基、又は一般式(13)

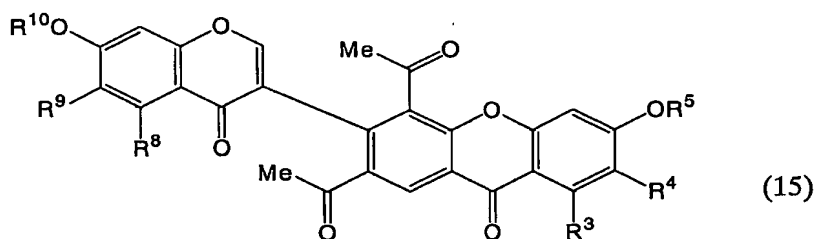
10



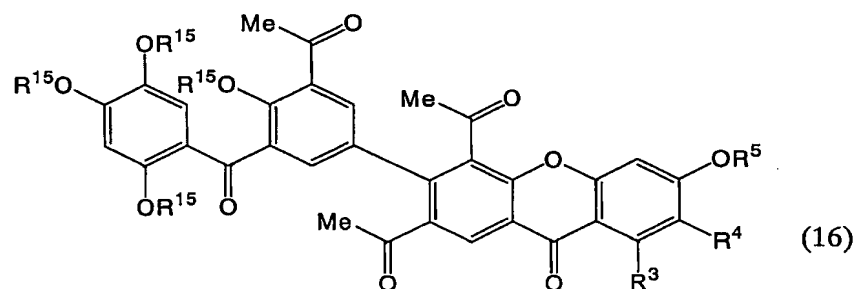
(式中、 R^{13} は前述と同義を表す。)を表す。)で表される化合物、一般式(14)



(式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 及び R^{14} は前述と同義である。)で表される化合物、一般式(15)



- 5 (式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^8 、 R^9 及び R^{10} は前述と同義である。但し、 R^3 および R^8 がメトキシカルボニル基であり、 R^4 および R^9 がメトキシ基であり、かつ、 R^5 および R^{10} がメチル基である場合を除く。また、 R^3 および R^8 がメトキシカルボニル基であり、 R^4 および R^9 がメトキシ基であり、かつ、 R^5 および R^{10} がメチル基である化合物を除く。)で表される化合物、及び一般式(16)



10

(式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^{15} は前述と同義である。)で表される化合物に関する。但し何れの場合においても、 R^3 及び R^8 の両方が水素原子又はカルボキシル基である場合には、 R^4 または R^9 のうち少なくとも一方は水素原子でも水酸基でもないか、あるいは R^5 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{13} 、 R^{14} または R^{15} のうち少なくとも一つは水素原子で

15 はない。

本発明はまた、これらのキサントン誘導体を有効成分として含有することを特徴とするセマフォリン阻害剤、該セマフォリン阻害剤を有効成分とすることを特徴とする神経再生促進剤、および、該神経再生促進剤を含有することを特徴とする神経障害疾患及び／又は神経変性疾患の予防もしくは治療剤に関する。

5 発明を実施するための最良の形態

本発明において、セマフォリンとは、およそ500アミノ酸残基からなる類似構造のセマフォリンドメインを有する蛋白質の総称であり (Neuron 14, 941-948, 1995)、現在までに約20種以上が報告されているが、これら公知のセマフォリンに限定されるものではない。かかるセマフォリンとしては、ヒト等の哺乳類のセマフォリン、好ましくは文献 (Cell 97, 551, 1999) において定義されたクラス3型、4型、5型又は6型のセマフォリン、更に好ましくはクラス3型又はクラス6型セマフォリンを例示することができ、最も好ましくはクラス3型セマフォリンにおいてはセマフォリン3A (Cell 75, 217, 1993, Cell 75, 1389, 1993) を、またクラス6型セマフォリンにおいてはセマフォリン6C (国際公開第98/11216号パンフレット、
10 Moll. Cell. Neurosci. 13, 9-23(1999)) を例示することができる。これらセマフォリンをコードする遺伝子の配列情報は、GenBankデータベースや前記文献等において公開されている。また、本発明におけるセマフォリンには、天然型・組換え型のタンパク質に限ることなく、膜結合型セマフォリンの細胞外ドメインのみを発現可溶化させたもの、抗体やアルカリホスファターゼなどの他のタンパク質との融合タンパク質、あるいはヒスタグやフラグなどのタグを付けたもの、さらには一部のアミノ酸を欠失、置換、付加させた変異体なども含まれる。
15

例えば、セマフォリン6C (Sema6C) は膜結合型タンパク質であり、Sema6Cの有する活性の促進・抑制作用を利用して被験物質の活性を測定する場合等においては、通常Sema6Cの細胞外ドメインが使用される。Sema6Cの細胞外ドメインには2つのアイソフォームが知られているが (国際公開第98/11216号パンフレット及びMoll. Cell. Neurosci. 13, 9-23(1999))、そのいずれも成長円錐退縮活性を有している。かかるSema6Cの細胞外ドメインと、マーカートンパク質及び／又
20

はペプチドタグとを結合させた融合タンパク質も、Sema6C活性を損なわない限り、被験物質の活性を測定する場合等において有利に用いることができ、マーカートンパク質としては、例えばアルカリホスファターゼ (Cell 63, 185-194 (1990))、抗体のFc領域 (Genbank accession number M87789)、HRPなどの従来よく知られた

5 マーカートンパク質を、またペプチドタグとしては、例えばミックタグ、ヒスタグ、フラグタグなどの従来よく知られたペプチドタグを挙げることができる。

また本発明においてセマフォリン阻害剤とは、上記セマフォリンのいずれかが有する活性、例えば、細胞の遊走活性、細胞死誘導活性、細胞の球状化や成長円錐の退縮といった細胞の形態変化、神経突起伸長抑制あるいは促進活性、神経細胞の樹状突起

10 の伸長促進あるいは抑制活性、神経軸索ガイダンス活性などを阻害する物質をいい、かかるセマフォリン阻害剤としては、前記セマフォリン活性を阻害する物質であれば特に制限されるものではないが、好ましくは中枢及び／又は末梢における神経再生促進作用を有する化合物、より好ましくはセマフォリンの有する成長円錐退縮活性及び／又はコラーゲングル中での神経伸長阻害活性の抑制作用を有する化合物、さらに好

15 ましくはセマフォリンの有する成長円錐退縮活性とコラーゲングル中での神経伸長阻害活性の両方に対して抑制作用を有する化合物を挙げることができる。

中枢及び／又は末梢における神経再生促進作用とは、脳及び脊髄などからなる中枢（組織）、及び／又は該中枢（組織）以外の周辺・末梢部である体表や体内の諸器官である末梢（組織）における神経の再生を促進する作用を言う。ここで中枢における神経再生促進作用には、網膜神経や大脳皮質神経のような、中枢領域にある神経細胞体

20 から軸索を出し同じく中枢にある他の神経細胞に投射する神経の再生促進作用のみならず、嗅神経、後根神経節感覚神経の中枢性線維等の、末梢に存在する神経細胞体から出る神経であっても、神経軸索が再生される環境が中枢（組織）であるときの神経再生促進作用も含まれる。また、末梢における神経再生促進作用としては、末梢にある神経細胞体から出て末梢組織の中を伸びる神経の再生促進作用のみならず、中枢（

25 脳及び脊髄など）にある神経細胞体から出る神経であっても、再生される環境が末梢（組織）であるときの神経再生促進作用も含まれる。後者としては具体的に、脊髄運

動神経、交感神経・副交感神経といった自律神経系の節前神経等の神経再生促進作用を例示することができる。また坐骨神経のように、前記の両方の神経を含む神経の再生促進作用も含まれる。そして、本発明のセマフォリン阻害剤としては、中枢及び末梢における神経再生促進作用を有する化合物が特に好ましい。なお、前記において中

5 枢（組織）とは、脳、延髄、脊髄、眼などからなる組織で詳しくは血液脳関門・血液網膜関門といった構造によって高分子量物質の輸送が制限されている領域であり、末梢組織とは身体のそれ以外の領域を指す。一般に、神経線維は末梢組織の中では再生が可能であるが、中枢組織の中では再生することができない。

上記セマフォリンの有する成長円錐退縮（コラプス）活性とは、神経細胞（通常は

10 神経節の組織片）をインピットロで所定時間培養し、伸長した神経突起とその神経突起先端の成長円錐を観察しうる状態にした後、所定の濃度（例えば、約3ユニット/ml；なお、1ユニット/mlは50%の成長円錐を退縮させるセマフォリンの濃度をいう）のセマフォリンを加えさらに所定時間（例えば1時間）培養を続けた後に観察

15 される成長円錐を消失させる活性をいう。伸長した神経突起とその神経突起先端の成長円錐を観察しうる状態とするために、神経細胞のインピットロでの培養は通常10時間から20時間行われるが、神経の種類、培養条件によって適宜変更することができる。そして、例えばこの実験系において、セマフォリンを添加する約1時間前にあらかじめ適当濃度の化合物を加えておいた場合に、セマフォリンによる成長円錐の退縮

20 が抑制されたとき、かかる化合物をセマフォリン阻害剤、特にセマフォリンの成長円錐退縮活性の抑制作用を有する化合物とすることができる。また、かかる成長円錐退縮活性の抑制作用を有する化合物としては特に制限されるものではないが、100 μ g/ml以下、好ましくは30 μ g/ml以下、より好ましくは10 μ g/ml以下の濃度で前記抑制作用を示すものを例示することができる。さらに、セマフォリン阻害剤としては、神経細胞やセマフォリン発現細胞等の細胞の増殖に実質的に影響を与

25 えることがない化合物が、本発明のセマフォリン阻害剤の効果を確認する上で、また、医薬品として用いた場合の安全性の点で好ましい。

上記セマフォリンの活性測定において用いられるセマフォリンとしては、天然型のセマフォリンに限定されることなく、前記の膜結合型のセマフォリンの細胞外ドメインのみを発現可溶化させたもの、抗体やアルカリホスファターゼなどの他のタンパク質との融合タンパク質、あるいはヒスタグや、フラグなどのタグを付けたもの、一部の5 アミノ酸を変化させたものなども使用することができる。また、培養に用いる神経細胞としては、ニワトリ7日齢、8日齢の胎仔から取り出した後根神経節が便利であるが、ニワトリ以外の動物の後根神経節、また、後根神経節以外の交感神経節、網膜神経節、上頸神経節など、インビトロ培養下において神経突起を伸長する神経細胞であればどのような神経細胞でも用いることができる。培養条件としては、神経突起の10 伸長を観察でき、セマフォリンの活性が測定できる条件であれば、特に制限されるものではない。

本発明におけるセマフォリン阻害剤の作用機序は、以下のように考えられる。すなわち、セマフォリンの神経突起伸長抑制活性あるいは成長円錐退縮活性の発現は、まずセマフォリンが神経細胞表面（成長円錐）上のレセプターに結合することに始まる。15 セマフォリンの結合したレセプターから細胞内にシグナルが伝達され最終的にアクチン繊維の脱重合が惹起され、その結果として神経突起伸長抑制、成長円錐退縮が生じる。セマフォリン活性阻害はこれら一連の反応のいずれかの部分を阻害・遮断することで達成される。上記セマフォリンのレセプターとしては、前述のセマフォリンのいずれかのレセプターであればよく、セマフォリンが結合することができれば、その改20 変体や、その一部のコンポーネントであってもよい。具体的には、ニューロピリン1、プレキシン等が例示される。そして、本発明におけるセマフォリン阻害剤は、作用機序により限定されるものではなく、また上記の作用機序において、いずれの段階を阻害するものであっても本発明の範疇に含まれる。すなわち、上記セマフォリンの25 レセプター結合からアクチン繊維脱重合までに至る細胞内情報伝達に関わる反応を阻害することによりセマフォリン活性を阻害する化合物もまた、本発明の範疇に含まれる。なお、セマフォリンのレセプター結合阻害活性を測定する方法としては、当業者

- により適宜選択される方法であればどのような方法であってもよく、例えば、前述の抗体やアルカリホスファターゼなどの他のタンパク質を融合したセマフォリン、あるいはヒスタグや、フラグなどのタグを付けたセマフォリンを、被験物質存在下において当該セマフォリンレセプターあるいはレセプターコンポーネントを発現する細胞に
- 5 対して結合させることで、セマフォリンのレセプター結合阻害活性を測定する方法を例示することができる。

本発明のキサントン誘導体における置換基を、以下に説明する。

- C_1-C_6 アルキル基とは、炭素数1ないし6のアルキル基を意味し、具体的にはメチル基、エチル基、プロピル基、2-プロピル基（イソプロピル基）、ブチル基、2-
- 10 -メチルプロピル基、3-メチルプロピル基（イソブチル基）、*t*-ブチル基、ペンチル基、ネオペンチル基、ヘキシル基等を挙げることができる。

- C_1-C_6 アルコキシ基とは、炭素数1ないし6のアルキルオキシ基を意味し、具体的にはメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、*t*-
- 15 -ブトキシ基、ペントキシ基、ヘキシルオキシ基等を挙げることができる。

- R^3 および R^8 における C_1-C_6 アルコキシカルボニル基としては、具体的にはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基、ペントキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基等を挙げることができる。

- 20 R^6 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{13} 、 R^{14} および R^{15} における C_2-C_7 アルカノイル基とは、炭素数1ないし6のアルキル基が置換したカルボニル基を意味し、具体的にはアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基、ペンタノイル基、ヘキサノイル基等を挙げることができる。

- R^4 および R^9 における C_2-C_7 アルカノイルオキシ基としては、具体的にはアセトキシ基、プロピオニルオキシ基、ブチリルオキシ基、イソブチリルオキシ基、バレリルオキシ基、イソバレリルオキシ基、ピバロイルオキシ基、ペンタノイルオキシ基、ヘキサノイルオキシ基等を挙げることができる。
- 25

C₃–C₇シクロアルキル基とは、炭素数3ないし7の環状アルキル基を意味し、具体的にはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基を挙げることができる。

- 5 R⁴およびR⁹におけるC₃–C₇シクロアルコキシ基としては、具体的にはシクロプロピルオキシ基、シクロブチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シクロヘプチルオキシ基を挙げることができる。

- R³およびR⁸におけるC₃–C₇シクロアルキルオキシカルボニル基としては、具体的にはシクロプロピルオキシカルボニル基、シクロブチルオキシカルボニル基、シクロペンチルオキシカルボニル基、シクロヘキシルオキシカルボニル基、シクロヘプチルオキシカルボニル基を挙げることができる。
- 10

- R⁵、R¹⁰、R¹¹、R¹³、R¹⁴およびR¹⁵におけるC₄–C₈シクロアルキルカルボニル基とは、C₃–C₇シクロアルキル基の置換したカルボニル基を意味し、具体的にはシクロプロピルカルボニル基、シクロブチルカルボニル基、シクロペンチルカルボニル基、シクロヘキシルカルボニル基、シクロヘプチルカルボニル基を挙げることができる。
- 15

- R⁴およびR⁹におけるC₄–C₈シクロアルキルカルボニルオキシ基としては、具体的にはシクロプロピルカルボニルオキシ基、シクロブチルカルボニルオキシ基、シクロペンチルカルボニルオキシ基、シクロヘキシルカルボニルオキシ基、シクロヘプチルカルボニルオキシ基を挙げることができる。
- 20

R⁵、R¹⁰、R¹¹、R¹³、R¹⁴およびR¹⁵におけるC₂–C₆アルケニル基とは、炭素数2ないし6のアルケニル基を意味し、具体的にはビニル基（エテニル基）、シス–1–プロペニル基、トランス–1–プロペニル基、アリル基（2–プロペニル基）、イソプロペニル基（1–メチルビニル基）等を挙げることができる。

- 25 R⁵、R¹⁰、R¹¹、R¹³、R¹⁴およびR¹⁵におけるC₂–C₆アルキニル基とは、炭素数2ないし6のアルキニル基を意味し、具体的にはエチニル基、1–プロピニル基、2–プロピニル基等を挙げることができる。

R⁴およびR⁹におけるC₂–C₆アルケニルオキシ基とは、炭素数2ないし6のアルケニルオキシ基を意味し、具体的にはビニルオキシ基（エテニルオキシ基）、シス-1-プロペニルオキシ基、トランス-1-プロペニルオキシ基、アリルオキシ基（2-
5 1-プロペニルオキシ基）、イソプロペニルオキシ基（1-メチルビニルオキシ基）等を挙げることができる。

R⁴およびR⁹におけるC₂–C₆アルキニルオキシ基とは、炭素数2ないし6のアルキニルオキシ基を意味し、具体的にはエチニルオキシ基、1-プロピニルオキシ基、2-プロピニルオキシ基等を挙げることができる。

10 R³およびR⁸におけるC₂–C₆アルケニルオキシカルボニル基としては、具体的にはビニルオキシカルボニル基（エテニルオキシカルボニル基）、シス-1-プロペニルオキシカルボニル基、トランス-1-プロペニルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基（2-プロペニルオキシカルボニル基）、イソプロペニルオキシカルボニル基（1-メチルビニルオキシカルボニル基）等を挙げることができる。R³およびR⁸におけるC₂–C₆アルキニルオキシカルボニル基としては、具体的にはエチニルオキシカルボニル基、1-プロピニルオキシカルボニル基、2-プロピニルオキシカルボニル基等を挙げることができる。

アリール基とは、単環または複環の芳香族炭化水素基を意味し、具体的にはフェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基等を挙げることができる。

20 R⁴およびR⁹におけるアリールオキシ基としては、具体的にはフェノキシ基、1-ナフチルオキシ基、2-ナフチルオキシ基等を挙げることができる。

R³およびR⁸におけるアリールオキシカルボニル基としては、具体的にはフェノキシカルボニル基、1-ナフチルオキシカルボニル基、2-ナフチルオキシカルボニル基等を挙げることができる。

25 R⁵、R¹⁰、R¹¹、R¹³、R¹⁴およびR¹⁶におけるアロイル基とは、アリール基の置換したカルボニル基を意味し、具体的にはベンゾイル基、1-ナフトイル基、2-ナフトイル基等を挙げることができる。

R⁴およびR⁹におけるアロイルオキシ基としては、具体的にはベンゾイルオキシ基、1-ナフトイルオキシ基、2-ナフトイルオキシ基等を挙げることができる。

R⁶、R¹⁰、R¹¹、R¹³、R¹⁴およびR¹⁵におけるトリ(C₁-C₆アルキル/フェニル)シリル基とは、同種または異種の炭素数1ないし6のアルキル基またはフェニル基が3個置換したシリル基を意味し、具体的にはトリメチルシリル基、トリエチルシリル基、トリイソプロピルシリル基、トリフェニルシリル基、*t*-ブチルジメチルシリル基、*t*-ブチルジフェニルシリル基等を挙げることができる。

R⁴およびR⁹におけるトリ(C₁-C₆アルキル/フェニル)シリルオキシ基としては、具体的にはトリメチルシリルオキシ基、トリエチルシリルオキシ基、トリイソプロピルシリルオキシ基、トリフェニルシリルオキシ基、*t*-ブチルジメチルシリルオキシ基、*t*-ブチルジフェニルシリルオキシ基等を挙げることができる。

R³およびR⁸におけるトリ(C₁-C₆アルキル/フェニル)シリルオキシカルボニル基としては、具体的にはトリメチルシリルオキシカルボニル基、トリエチルシリルオキシカルボニル基、トリイソプロピルシリルオキシカルボニル基、トリフェニルシリルオキシカルボニル基、*t*-ブチルジメチルシリルオキシカルボニル基、*t*-ブチルジフェニルシリルオキシカルボニル基等を挙げることができる。

置換C₁-C₆アルキル基としては、例えばハロゲン原子、C₃-C₇シクロアルキル基、C₁-C₆アルコキシ基、C₁-C₆アルキルチオ基、トリ(C₁-C₆アルキル/フェニル)シリル基、アリール基または後述の置換アリール基等が置換したC₁-C₆アルキル基を挙げることができ、具体的にはクロロメチル基、トリクロロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、トリクロロエチル基等のハロゲン化C₁-C₆アルキル基、シクロプロピルメチル基、2-シクロプロピルエチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基、2-シクロペンチルエチル基、シクロヘキシルメチル基、2-シクロヘキシルエチル基、シクロヘプチルメチル基等のC₃-C₇シクロアルキルC₁-C₆アルキル基、メトキシメチル基、2-メトキシエチル基、エトキシメチル基、1-エトキシエチル基、2-エトキシエチル基等のC₁-C₆アルコキシC₁-C₆アルキル基、メチルチオメチル基、2-メチルチオエチル基、2-フェニ

ルチオエチル基等の (C_1-C_6 アルキル/フェニル) チオ C_1-C_6 アルキル基、トリメチルシリルエチル基等のトリ (C_1-C_6 アルキル/フェニル) シリル C_1-C_6 アルキル基、ベンジル基、ジフェニルメチル基、トリチル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基、フェネチル基 (2-フェニルエチル基)、3-フェニルプロピル基等のアリール C_1-C_6 アルキル基、置換アリール C_1-C_6 アルキル基 (後述) 等々を挙げることができる。

置換 C_1-C_6 アルコキシ基としては、具体的にはトリフルオロメトキシ基、トリクロロエトキシ基等のハロゲン化 C_1-C_6 アルコキシ基、シクロプロピルメトキシ基、2-シクロプロピルエトキシ基、シクロブチルメトキシ基、シクロペンチルメトキシ基、2-シクロペンチルエトキシ基、シクロヘキシルメトキシ基、2-シクロヘキシルエトキシ基、シクロヘプチルメトキシ基等の C_3-C_7 シクロアルキル C_1-C_6 アルコキシ基、メトキシメトキシ基、2-メトキシエトキシ基、エトキシメトキシ基、1-エトキシエトキシ基、2-エトキシエトキシ基等の C_1-C_6 アルコキシ C_1-C_6 アルコキシ基、メチルチオメトキシ基、2-メチルチオエトキシ基、2-フェニルチオエトキシ基等の (C_1-C_6 アルキル/フェニル) チオ C_1-C_6 アルコキシ基、トリメチルシリルエトキシ基等のトリ (C_1-C_6 アルキル/フェニル) シリル C_1-C_6 アルコキシ基、ベンジルオキシ基、ジフェニルメチルオキシ基、トリチルオキシ基、1-ナフチルメチルオキシ基、2-ナフチルメチルオキシ基、フェネチルオキシ基 (2-フェニルエチル基)、3-フェニルプロポキシ基等のアリール C_1-C_6 アルコキシ基、置換アリール C_1-C_6 アルコキシ基 (後述) 等々を挙げることができる。

R^3 および R^8 における置換 C_1-C_6 アルコキシカルボニル基としては、具体的にはトリフルオロメトキシカルボニル基、トリクロロエトキシカルボニル基等のハロゲン化 C_1-C_6 アルコキシカルボニル基、シクロプロピルメトキシカルボニル基、2-シクロプロピルエトキシカルボニル基、シクロブチルメトキシカルボニル基、シクロペンチルメトキシカルボニル基、2-シクロペンチルエトキシカルボニル基、シクロヘキシルメトキシカルボニル基、2-シクロヘキシルエトキシカルボニル基、シクロヘプチルメトキシカルボニル基等の C_3-C_7 シクロアルキル C_1-C_6 アルコキシカルボ

ニル基、2-メトキシエトキシカルボニル基、2-エトキシエトキシカルボニル基等の C_1-C_6 アルコキシ C_1-C_6 アルコキシカルボニル基、2-メチルチオエトキシカルボニル基、2-フェニルチオエトキシカルボニル基等の(C_1-C_6 アルキル/フェニル)チオ C_1-C_6 アルコキシカルボニル基、トリメチルシリルエトキシカルボニル基等のトリ(C_1-C_6 アルキル/フェニル)シリル C_1-C_6 アルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、ジフェニルメチルオキシカルボニル基、トリチルオキシカルボニル基、(1-ナフチル)メチルオキシカルボニル基、(2-ナフチル)メチルオキシカルボニル基、フェネチルオキシカルボニル基(2-フェニルエチルカルボニル基)、3-フェニルプロポキシカルボニル基等のアリール C_1-C_6 アルコキシカルボニル基、置換アリール C_1-C_6 アルコキシカルボニル基(後述)等々を挙げることができる。

置換 C_2-C_7 アルカノイル基とは、置換 C_1-C_6 アルキル基により置換されたカルボニル基を意味し、具体的にはトリクロロアセチル基、トリフルオロアセチル基等を挙げることができる。

15 R^4 および R^9 における置換 C_2-C_7 アルカノイルオキシ基としては具体的にはトリクロロアセトキシ基、トリフルオロアセトキシ基等を挙げることができる。

R^5 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{13} 、 R^{14} および R^{15} における置換 C_2-C_6 アルケニル基としては、具体的にはスチリル基、シンナミル基等を挙げることができる。

20 R^4 および R^9 における置換 C_2-C_6 アルケニルオキシ基としては、具体的にはスチリルオキシ基、シンナミルオキシ基等を挙げることができる。

R^3 および R^8 における置換 C_2-C_6 アルケニルオキシカルボニル基としては、具体的にはスチリルオキシカルボニル基、シンナミルオキシカルボニル基等を挙げることができる。

置換アリール基としては、例えば C_1-C_6 アルキル基、置換 C_1-C_6 アルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、ニトリル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、(C_1-C_6 アルキル/フェニル)チオ基またはアリール基等が置換した C_1-C_6 アリール基を挙げることができ、具体的にはオルトトリル基、メタトリル基、パラトリル基、2,3-ジメチ

- ルフェニル基（2，3-キシリル基）、メシチル基、4-イソプロピルフェニル基（4-クミル基）等の C_1-C_6 アルキル置換アリール基、4-トリフルオロメチルフェニル基等の置換 C_1-C_6 アルキル置換アリール基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2，3-ジフルオロフェニル基、2，
- 5 4-ジフルオロフェニル基、3，4-ジフルオロフェニル基、2-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、4-ブromoフェニル基等のハロゲン置換アリール基、2-ニトロフェニル基、3-ニトロフェニル基、4-ニトロフェニル基、2-シアノフェニル基、3-シアノフェニル基、4-シアノフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、2，3-ジメトキシフェニル基、
- 10 2，4-ジメトキシフェニル基、3，4-ジメトキシフェニル基、4-エトキシフェニル基、4-イソプロポキシフェニル基、4-tert-ブトキシフェニル基等の C_1-C_6 アルコキシ置換アリール基、4-メチルチオフェニル基、4-フェニルチオフェニル基等の（ C_1-C_6 アルキル/フェニル）チオ置換アリール基、4-ビフェニル基等の
- 15 R^4 および R^9 における置換アリールオキシ基とは、芳香環上に上述のような置換基を有するアリールオキシ基であり、具体的にはオルトトリルオキシ基、メタトリルオキシ基、パラトリルオキシ基、メシチルオキシ基、4-イソプロピルフェノキシ基（4-クミルオキシ基）等の C_1-C_6 アルキル置換アリールオキシ基、4-トリフルオロメチルフェノキシ基等の置換 C_1-C_6 アルキル置換アリールオキシ基、4-フルオ
- 20 ロフェノキシ基、3，4-ジフルオロフェノキシ基等のハロゲン置換アリールオキシ基、2-ニトロフェノキシ基、3-ニトロフェノキシ基、4-ニトロフェノキシ基、2-シアノフェノキシ基、3-シアノフェノキシ基、4-シアノフェノキシ基、2-メトキシフェノキシ基、3-メトキシフェノキシ基、4-メトキシフェノキシ基、2，3-ジメトキシフェノキシ基、2，4-ジメトキシフェノキシ基、3，4-ジメトキ
- 25 シフェノキシ基、4-エトキシフェノキシ基等の C_1-C_6 アルコキシ置換アリールオキシ基、4-メチルチオフェノキシ基、4-フェニルチオフェノキシ基等の（ C_1-C_6 アルキル/フェニル）チオ置換アリールオキシ基、4-ビフェニルオキシ基等のピア

リールオキシ基等々を挙げることができる。

R^3 および R^8 における置換アリールオキシカルボニル基とは、芳香環上に上述のような置換基を有するアリールオキシカルボニル基であり、具体的にはオルトリルオキシカルボニル基、メタトリルオキシカルボニル基、パラトリルオキシカルボニル基、

- 5 メシチルオキシカルボニル基、4-イソプロピルフェノキシカルボニル基（4-クミ
ルオキシカルボニル基）等の C_1-C_6 アルキル置換アリールオキシカルボニル基、4
-トリフルオロメチルフェノキシカルボニル基等の置換 C_1-C_6 アルキル置換ア
リールオキシカルボニル基、4-フルオロフェノキシカルボニル基、3, 4-ジフルオ
ロフェノキシカルボニル基等のハロゲン置換アリールオキシカルボニル基、2-ニ
10 トロフェノキシカルボニル基、3-ニトロフェノキシカルボニル基、4-ニトロフェ
ノキシカルボニル基、2-シアノフェノキシカルボニル基、3-シアノフェノキシ
カルボニル基、4-シアノフェノキシカルボニル基、2-メトキシフェノキシカル
ボニル基、3-メトキシフェノキシカルボニル基、4-メトキシフェノキシカル
ボニル基、2, 3-ジメトキシフェノキシカルボニル基、2, 4-ジメトキシフェ
15 ノキシカルボニル基、4-エトキシフェノキシカルボニル基等の C_1-C_6 アル
コキシ置換アリールオキシカルボニル基、4-メチルチオフェ
ノキシカルボニル基、4-フェニルチオフェノキシカルボニル基等の（ C_1-C_6 アル
キル/フェニル）チオ置換アリールオキシカルボニル基、4-ビフェニルオキシ
カルボニル基等のビアリールオキシカルボニル基等々を挙げることができる。

- 20 R^5 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{13} 、 R^{14} および R^{15} における置換アロイル基とは、芳香環
上に上述のような置換基を有するアリールカルボニル基であり、具体的には
オルトルオイル基、メタトルオイル基、パラトルオイル基、メシチルカル
ボニル基、4-イソプロピルベンゾイル基（4-クミルカルボニル基）等の C_1-C_6
アルキル置換アリールカルボニル基、4-トリフルオロメチルベンゾイル基
25 等の置換 C_1-C_6 アルキル置換アリールカルボニル基、4-フルオロベン
ゾイル基、3, 4-ジフルオロベンゾイル基等のハロゲン置換アリールカル
ボニル基、2-ニトロベンゾイル基、3-ニトロベンゾイル基、4-ニトロベン
ゾイル基、2-シアノベンゾイル基、3-シアノベン

5 ゴイル基、4-シアノベンゾイル基、2-メトキシベンゾイル基、3-メトキシベン
 ゴイル基、4-メトキシベンゾイル基、2, 3-ジメトキシベンゾイル基、2, 4-
 ジメトキシベンゾイル基、3, 4-ジメトキシベンゾイル基、4-エトキシベンゾイ
 ル基等のC₁-C₆アルコキシ置換アリールカルボニル基、4-メチルチオベンゾイル
 基、4-フェニルチオベンゾイル基等の(C₁-C₆アルキル/フェニル)チオ置換ア
 リールカルボニル基、4-フェニルベンゾイル基等のビアリールカルボニル基等々を
 挙げることができる。

 R⁴およびR⁹における置換アロイルオキシ基とは、芳香環上に上述のような置換基
 を有するアロイルオキシ基であり、具体的にはオルトトルオイルオキシ基、メタトル
10 オイルオキシ基、パラトルオイルオキシ基、メシチルカルボニルオキシ基、4-イソ
 プロピルベンゾイルオキシ基(4-クミルカルボニルオキシ基)等のC₁-C₆アルキ
 ル置換アリールカルボニルオキシ基、4-トリフルオロメチルベンゾイルオキシ基等
 の置換C₁-C₆アルキル置換アリールカルボニルオキシ基、4-フルオロベンゾイル
 オキシ基、3, 4-ジフルオロベンゾイルオキシ基等のハロゲン置換アリールカルボ
15 ニルオキシ基、2-ニトロベンゾイルオキシ基、3-ニトロベンゾイルオキシ基、4
 -ニトロベンゾイルオキシ基、2-シアノベンゾイルオキシ基、3-シアノベンゾイ
 ルオキシ基、4-シアノベンゾイルオキシ基、2-メトキシベンゾイルオキシ基、3
 -メトキシベンゾイルオキシ基、4-メトキシベンゾイルオキシ基、2, 3-ジメト
 キシベンゾイルオキシ基、2, 4-ジメトキシベンゾイルオキシ基、3, 4-ジメト
20 キシベンゾイルオキシ基、4-エトキシベンゾイルオキシ基等のC₁-C₆アルコキシ
 置換アリールカルボニルオキシ基、4-メチルチオベンゾイルオキシ基、4-フェニ
 ルチオベンゾイルオキシ基等の(C₁-C₆アルキル/フェニル)チオ置換アリールカ
 ルボニルオキシ基、4-フェニルベンゾイルオキシ基等のビアリールカルボニルオキ
 シ基等々を挙げることができる。

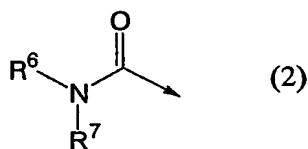
25 置換アリールC₁-C₆アルキル基とは、芳香環上に上述のような置換基を有するア
 リールC₁-C₆アルキル基であり、具体的には2-メチルベンジル基、3-メチルベ
 ンジル基、4-メチルベンジル基、2-フルオロベンジル基、3-フルオロベンジル

基、4-フルオロベンジル基、4-クロロベンジル基、4-メトキシベンジル基、2-(4-フルオロフェニル)エチル基、3-(4-フルオロフェニル)プロピル基等々を挙げることができる。

置換アリール C_1-C_6 アルコキシ基とは、芳香環上に上述のような置換基を有するアリール C_1-C_6 アルコキシ基であり、具体的には2-メチルベンジルオキシ基、3-メチルベンジルオキシ基、4-メチルベンジルオキシ基、2-フルオロベンジルオキシ基、3-フルオロベンジルオキシ基、4-フルオロベンジルオキシ基、4-クロロベンジルオキシ基、4-メトキシベンジルオキシ基、2-(4-フルオロフェニル)エチルオキシ基、3-(4-フルオロフェニル)プロピルオキシ基等々を挙げることができる。

置換アリール C_1-C_6 アルコキシカルボニル基とは、芳香環上に上述のような置換基を有するアリール C_1-C_6 アルコキシカルボニル基であり、具体的には2-メチルベンジルオキシカルボニル基、3-メチルベンジルオキシカルボニル基、4-メチルベンジルオキシカルボニル基、2-フルオロベンジルオキシカルボニル基、3-フルオロベンジルオキシカルボニル基、4-フルオロベンジルオキシカルボニル基、4-クロロベンジルオキシカルボニル基、4-メトキシベンジルオキシカルボニル基、2-(4-フルオロフェニル)エチルオキシカルボニル基、3-(4-フルオロフェニル)プロピルオキシカルボニル基等々を挙げることができる。

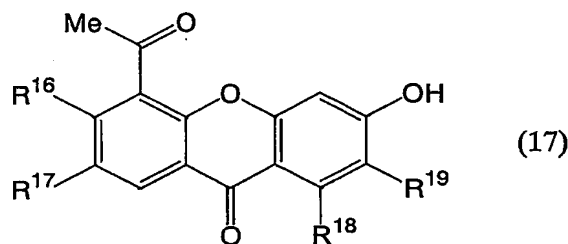
R^3 および R^8 における一般式(2)



(式中、 R^6 および R^7 は前述と同義を表す。)で表される基としては、具体的にはカルバモイル基、メチルアミノカルボニル基、エチルアミノカルボニル基、プロピルアミノカルボニル基、イソプロピルアミノカルボニル基、ブチルアミノカルボニル基、ベンチルアミノカルボニル基、ヘキシルアミノカルボニル基、ベンジルアミノカルボニル基、(2-フルオロベンジル)アミノカルボニル基、(4-フルオロベンジル)

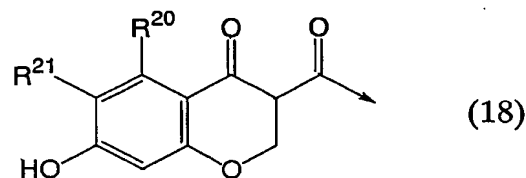
- アミノカルボニル基、(4-メトキシベンジル)アミノカルボニル基、フェネチルア
 ミノカルボニル基、シクロプロピルアミノカルボニル基、シクロブチルアミノカルボ
 ニル基、シクロペンチルアミノカルボニル基、シクロヘキシルアミノカルボニル基、
 シクロヘプチルアミノカルボニル基、シクロヘキシルメチルアミノカルボニル基、フ
 5 エニルアミノカルボニル基等の一置換アミノカルボニル基、ジメチルアミノカルボ
 ニル基、ジエチルアミノカルボニル基、ジプロピルアミノカルボニル基、N-エチル-N
 -メチルアミノカルボニル基、N-メチル-N-プロピルアミノカルボニル基、N-ベン
 ジル-N-メチルアミノカルボニル基、N-(4-フルオロベンジル)-N-メチルアミ
 ノカルボニル基、N-ベンジル-N-エチルアミノカルボニル基、N-ベンジル-N-プ
 10 ロピルアミノカルボニル基、N-シクロヘキシル-N-メチルアミノカルボニル基等の
 二置換アミノカルボニル基、ピロリジノカルボニル基、ピペリジノカルボニル基、モ
 ルホリノカルボニル基、チオモルホリノカルボニル基等の環状アミノカルボニル基等
 を挙げることができる。

- 本発明のキサントン誘導体は、ペニシリウム・エスピー (Penicillium sp.) S P F
 15 -3059株の培養物から得られる一般式(17)

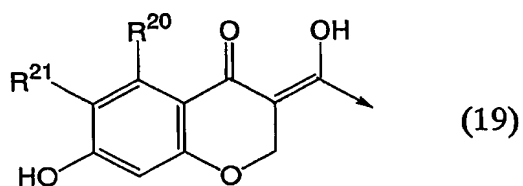


[式中、 R^{18} は水素原子又はカルボキシル基を表し、 R^{19} は水素原子又は水酸基を表
 す。 R^{16} 及び R^{17} は、下記の [III] 又は [IV] のいずれか一方により表される。

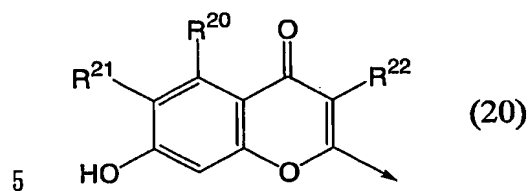
- [III] R^{16} はメチル基を表し、 R^{17} は一般式(18)、一般式(19)、一般式(20)又は一般式(22)のいずれかで表される基を表す。



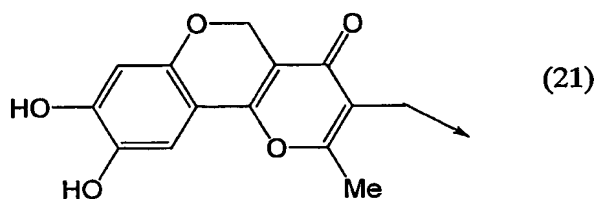
(式中、 R^{20} は水素原子又はカルボキシ基を表し、 R^{21} は水素原子又は水酸基を表す。)



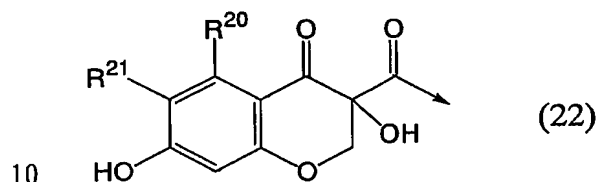
(式中、 R^{20} 及び R^{21} は前述と同義である。)



(式中、 R^{20} 及び R^{21} は前述と同義である。 R^{22} は水素原子、メトキシメチル基、又は式(21)

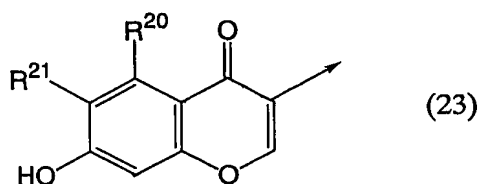


を表す。)

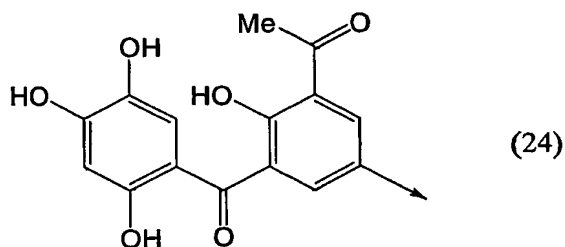


(式中、 R^{20} 及び R^{21} は前述と同義である。)

[IV] R^{16} は一般式(23)又は式(24)で表される基を表し、 R^{17} はアセチル基を表す。



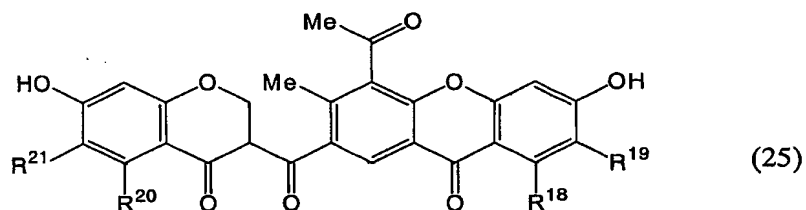
(式中、 R^{20} 及び R^{21} は前述と同義である。)



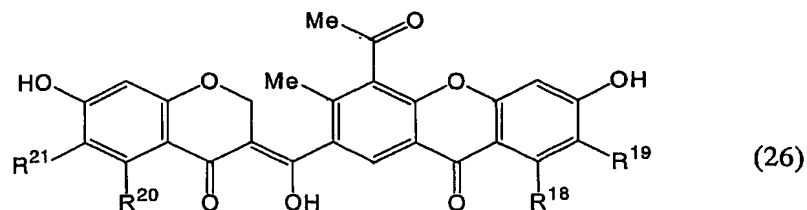
5]で表される化合物を原料として用い、一般的な有機合成化学的手法を用いることにより、合成することができる。

上記ペニシリウム・エスピー (Penicillium sp.) SPF-3059株の培養物から得られる化合物としては、より詳しくは、

一般式(25)

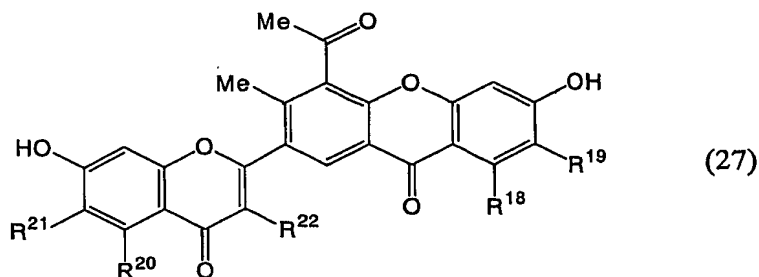


10 (式中、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 及び R^{21} は前述と同義である。)で表される化合物、一般式(26)

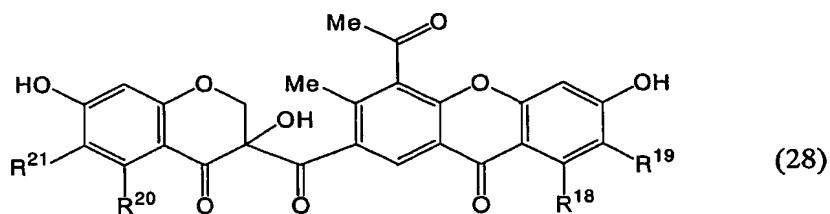


(式中、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 及び R^{21} は前述と同義である。)で表される化合物、一般式(27)

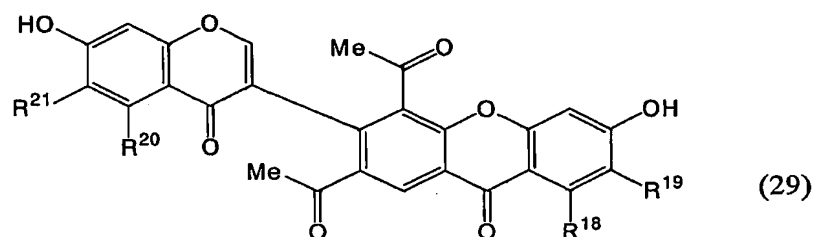
27



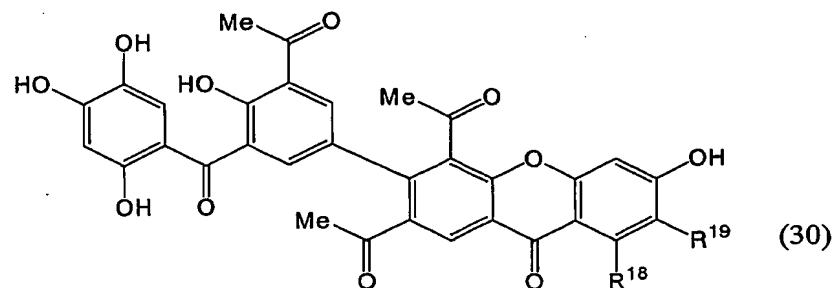
(式中、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 及び R^{22} は前述と同義である。) で表される化合物、一般式 (28)



- 5 (式中、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 及び R^{21} は前述と同義である。) で表される化合物、一般式 (29)



(式中、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 及び R^{21} は前述と同義である。) で表される化合物、及び一般式 (30)



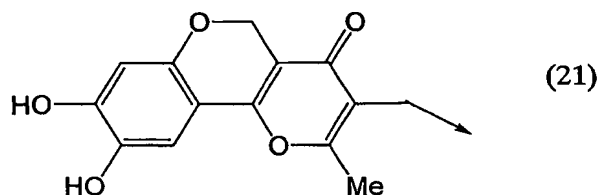
10

(式中、 R^{18} 及び R^{19} は前述と同義である。) で表される化合物を挙げることができる。ここに、一般式 (25) で表される化合物と一般式 (26) で表される化合物と

は互変異性体の関係にあり、一般にはこれら両者は混合物として存在する。

一般式(25)で表される化合物と一般式(26)で表される化合物のより詳細な具体例としては、例えば R^{18} 及び R^{20} がカルボキシル基であり R^{19} 及び R^{21} が水酸基である化合物(互変異性体、特開平5-239050号公報に記載)等の公知化合物
 5 や、例えば R^{18} が水素原子であり R^{19} 及び R^{21} が水酸基であり R^{20} がカルボキシル基である化合物(互変異性体)、 R^{18} 及び R^{20} がカルボキシル基であり R^{19} が水素原子であり R^{21} が水酸基である化合物(互変異性体)、 R^{18} がカルボキシル基であり R^{19} 及び R^{21} が水酸基であり R^{20} が水素原子である化合物(互変異性体)、 R^{18} 及び R^{20} が水素原子であり R^{19} 及び R^{21} が水酸基である化合物(互変異性体)等の新規化合物
 10 を挙げることができる。

一般式(27)で表される化合物のより詳細な具体例としては、例えば R^{18} 及び R^{20} がカルボキシル基であり R^{19} および R^{21} が水酸基であり R^{22} が水素原子である化合物、 R^{18} 及び R^{20} がカルボキシル基であり R^{19} が水酸基であり R^{21} および R^{22} が水素原子である化合物、 R^{18} 及び R^{20} がカルボキシル基であり R^{19} および R^{21} が水酸基
 15 であり R^{22} がメトキシメチル基である化合物、 R^{18} が水素原子であり R^{19} および R^{21} が水酸基であり R^{20} がカルボキシル基であり R^{22} がメトキシメチル基である化合物、 R^{18} 及び R^{20} がカルボキシル基であり R^{19} および R^{21} が水酸基であり R^{22} が
 式(21)



20 で表される基である化合物、等の新規化合物を挙げるすることができる。

一般式(28)で表される化合物のより詳細な具体例としては、例えば R^{18} 及び R^{20} がカルボキシル基であり R^{19} および R^{21} が水酸基である化合物等の新規化合物を挙
 げることができる。

一般式(29)で表される化合物のより詳細な具体例としては、例えば R^{18} 及び R

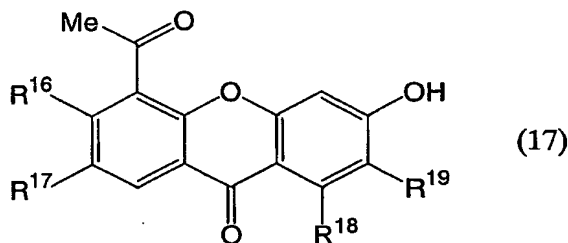
²⁰がカルボキシル基であり R¹⁹および R²¹が水酸基である化合物 (Pure & Appl. Chem. 1994年, 66巻, 2383-2386頁および特表平6-506202号公報に記載)、
 R¹⁸が水素原子であり R²⁰がカルボキシル基であり R¹⁹および R²¹が水酸基である化合物 (Pure & Appl. Chem. 1994年, 66巻, 2383-2386頁に記載)、等の公知化合物や、
 5 例えば R¹⁸及び R²⁰がカルボキシル基であり R¹⁹が水素原子であり R²¹が水酸基である化合物、R¹⁸及び R²⁰がカルボキシル基であり R¹⁹が水酸基であり R²¹が水素原子である化合物、R¹⁸がカルボキシル基であり R¹⁹及び R²¹が水酸基であり R²⁰が水素原子である化合物、R¹⁸がカルボキシル基であり R¹⁹及び R²⁰が水素原子であり R²¹が水酸基である化合物、R¹⁸及び R²⁰が水素原子であり R¹⁹および R²¹が水酸基である化合物等の新規化合物を挙げることができる。

一般式 (30) で表される化合物のより詳細な具体例としては、例えば R¹⁸がカルボキシル基であり R¹⁹が水酸基である化合物、R¹⁸が水素原子であり R¹⁹が水酸基である化合物等の新規化合物を挙げることができる。

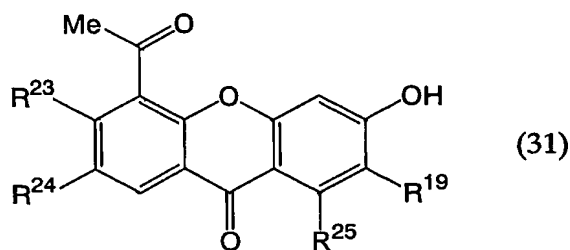
本発明のキサントン誘導体は、ペニシリウム・エスピー (Penicillium sp.) S P F
 15 -3059株の培養物から得られる上述の化合物を原料として用い、例えば以下の製法 [A] ~ [E] によって合成することができる。

製法 [A]

一般式 (17)

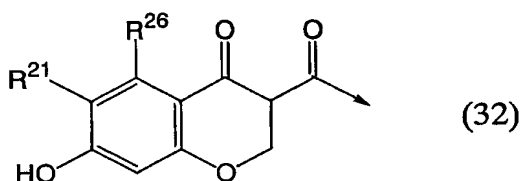


20 [式中、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸及び R¹⁹は前述と同義である。] で表される化合物が少なくとも一つ以上のカルボキシル基を有する場合には、このカルボキシル基をエステル化することにより、一般式 (31)

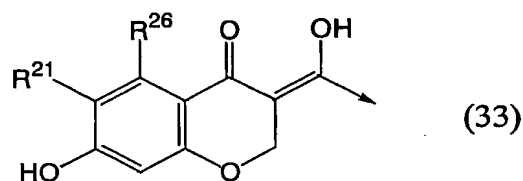


- 〔式中、 R^{25} は水素原子、 C_1-C_6 アルコキシカルボニル基、置換 C_1-C_6 アルコキシカルボニル基、 C_2-C_6 アルケニルオキシカルボニル基、置換 C_2-C_6 アルケニルオキシカルボニル基、 C_2-C_6 アルキニルオキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基又は置換アリールオキシカルボニル基を表し、 R^{19} は前述と同義である。 R^{23} 及び R^{24} は、下記の〔V〕又は〔VI〕のいずれか一方により表される。

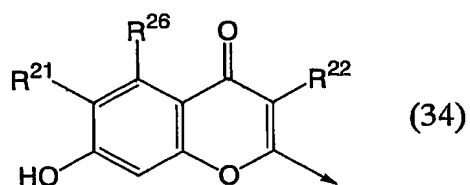
〔V〕 R^{23} はメチル基を表し、 R^{24} は一般式（32）、一般式（33）、一般式（34）又は一般式（35）のいずれかで表される基を表す。



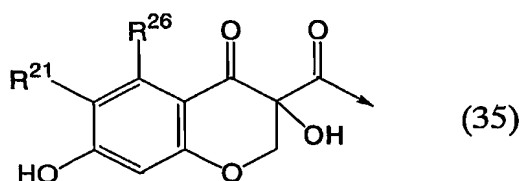
- 10 〔式中、 R^{21} は前述と同義である。 R^{26} は水素原子、 C_1-C_6 アルコキシカルボニル基、置換 C_1-C_6 アルコキシカルボニル基、 C_2-C_6 アルケニルオキシカルボニル基、置換 C_2-C_6 アルケニルオキシカルボニル基、 C_2-C_6 アルキニルオキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基又は置換アリールオキシカルボニル基を表す。〕



- 15 〔式中、 R^{21} 及び R^{26} は前述と同義である。〕

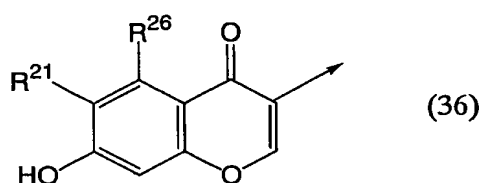


(式中、 R^{21} 、 R^{22} 及び R^{26} は前述と同義である。)

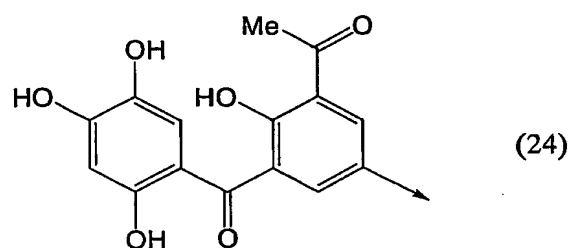


(式中、 R^{21} 及び R^{26} は前述と同義である。)

- 5 [VI] R^{23} は一般式(36)又は式(24)で表される基を表し、 R^{24} はアセチル基を表す。



(式中、 R^{21} 及び R^{26} は前述と同義である。)



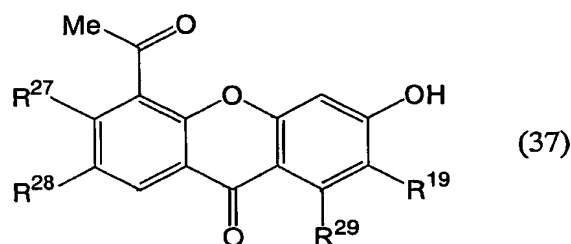
- 10 ただし、 R^{25} および R^{26} のうち少なくとも一方は、水素原子ではない。]で表される本発明のキサントン誘導体を得ることができる。

カルボキシル基のエステル化の具体的な方法としては、例えばメタノール、エタノール、イソプロピルアルコールのようなアルコール系溶媒中、過剰量のジアゾメタンまたはトリメチルシリルジアゾメタンを滴下して作用させる方法、例えばメタノール、

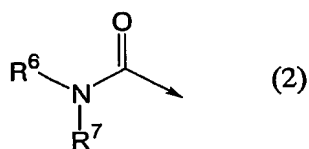
- エタノール、イソプロピルアルコールのようなアルコール中、例えば塩酸、硫酸等の無機酸、または、例えばメタンスルホン酸、パラトルエンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、カンファースルホン酸等の有機酸の存在下で加熱する方法、例えば
- 5 極性非プロトン性溶媒中、必要に応じて例えばジメチルアミノピリジン (DMA P)、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、必要に応じて例えば 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBT)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (HOAT) 等の添加剤の共存下に、例えば 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (EDC、EDCI あるいは W
- 10 SC・HCl)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) 等の縮合剤を用いて種々のアルコールと縮合させる方法等を例示することができる。

製法 [B]

上記一般式 (17) で表される化合物が少なくとも一つ以上のカルボキシル基を有する場合には、このカルボキシル基をアミド化することにより、一般式 (37)



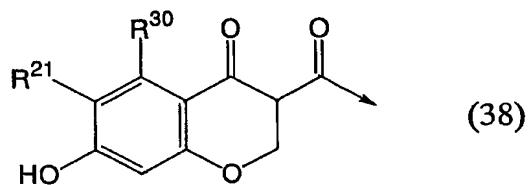
[式中、R²⁹は水素原子又は一般式 (2)



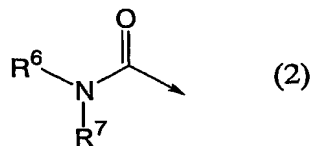
(式中、R⁶およびR⁷は前述と同義を表す。) で表される基を表し、R¹⁹は前述と同義である。R²⁷及びR²⁸は、下記の [VII] 又は [VIII] のいずれか一方により表される。

[VII] R²⁷はメチル基を表し、R²⁸は一般式 (38)、一般式 (39)、一般式 (

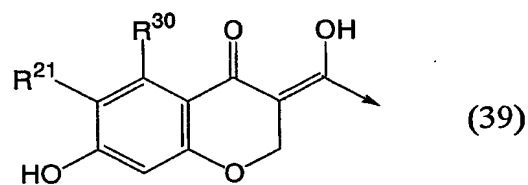
40) 又は一般式(41)のいずれかで表される基を表す。



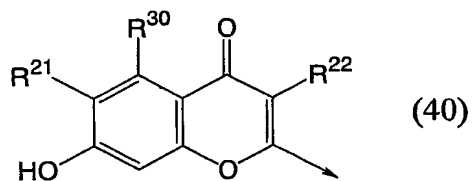
(式中、 R^{21} は前述と同義である。 R^{30} は水素原子又は一般式(2)



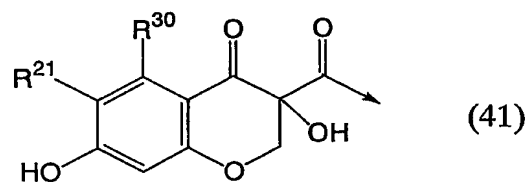
5 (式中、 R^6 および R^7 は前述と同義を表す。)で表される基を表す。)



(式中、 R^{21} 及び R^{30} は前述と同義である。)



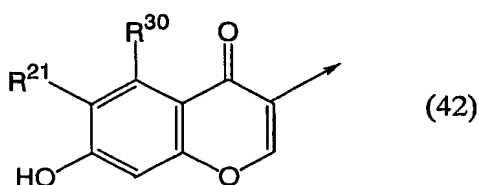
(式中、 R^{21} 、 R^{22} 及び R^{30} は前述と同義である。)



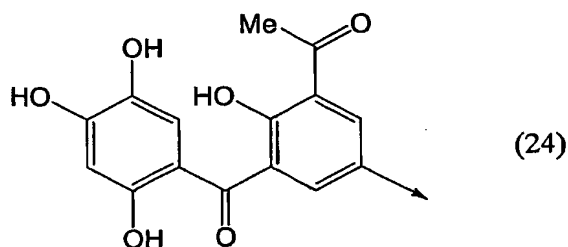
10

(式中、 R^{21} 及び R^{30} は前述と同義である。)

[VIII] R^{27} は一般式(42)又は式(24)で表される基を表し、 R^{28} はアセチル基を表す。



(式中、 R^{21} 及び R^{30} は前述と同義である。)

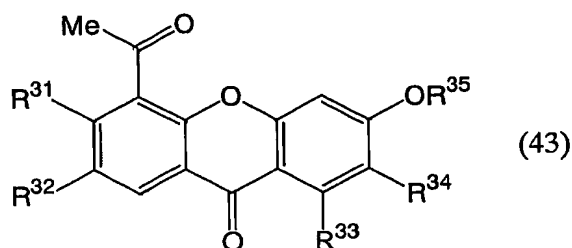


ただし、 R^{29} および R^{30} のうち少なくとも一方は、水素原子ではない。] で表され
5 る本発明のキサントン誘導体を得ることができる。

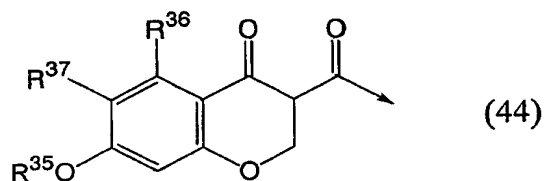
カルボキシル基のアミド化の具体的な方法としては、例えばジメチルホルムアミド (DMF)、N-メチルピペリジノン (NMP) のような高極性非プロトン性溶媒中、必要に応じて例えばジメチルアミノピリジン (DMAP)、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、必要に応じて例えば1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (HOAT) 等の添加剤の共存下に、例えば1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (EDC, EDCIあるいはWSC·HCl)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) 等の縮合剤を用いて種々のアミンまたはその塩と縮合させる方法等を例示することができる。

15 製法 [C]

上記一般式 (17) で表される化合物に、塩基の存在下、アルキル化剤またはシリル化剤を作用させることにより、一般式 (43)

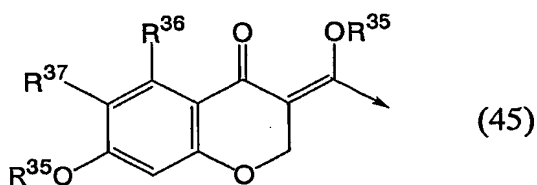


- [式中、 R^{33} は水素原子、 C_1-C_6 アルコキシカルボニル基、置換 C_1-C_6 アルコキシカルボニル基、 C_3-C_7 シクロアルキルオキシカルボニル基、 C_2-C_6 アルケニルオキシカルボニル基、置換 C_2-C_6 アルケニルオキシカルボニル基、 C_2-C_6 アルキニルオキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、置換アリールオキシカルボニル基又はトリ (C_1-C_6 アルキル/フェニル) シリルオキシカルボニル基を表し、 R^{34} は水素原子、 C_1-C_6 アルコキシ基、置換 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_3-C_7 シクロアルコキシ基、 C_2-C_6 アルケニルオキシ基、置換 C_2-C_6 アルケニルオキシ基、 C_2-C_6 アルキニルオキシ基、アリールオキシ基、置換アリールオキシ基又はトリ (C_1-C_6 アルキル/フェニル) シリルオキシ基を表し、 R^{35} は C_1-C_6 アルキル基、置換 C_1-C_6 アルキル基、 C_3-C_7 シクロアルキル基、 C_2-C_6 アルケニル基、置換 C_2-C_6 アルケニル基、 C_2-C_6 アルキニル基、アリール基、置換アリール基又はトリ (C_1-C_6 アルキル/フェニル) シリル基を表す。 R^{31} 及び R^{32} は、下記の [IX] 又は [X] のいずれか一方により表される。
- [IX] R^{31} はメチル基を表し、 R^{32} は一般式 (44)、一般式 (45)、一般式 (46) 又は一般式 (48) のいずれかで表される基を表す。

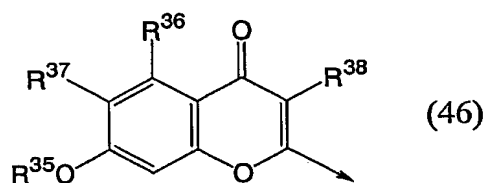


- (式中、 R^{36} は水素原子、 C_1-C_6 アルコキシカルボニル基、置換 C_1-C_6 アルコキシカルボニル基、 C_3-C_7 シクロアルキルオキシカルボニル基、 C_2-C_6 アルケニルオキシカルボニル基、置換 C_2-C_6 アルケニルオキシカルボニル基、 C_2-C_6 アルキニルオキシカルボニル基、置換 C_2-C_6 アルケニルオキシカルボニル基、 C_2-C_6 アルキ

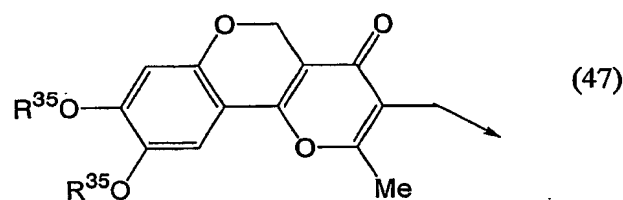
- ニルオキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、置換アリールオキシカルボニル基又はトリ（ C_1-C_6 アルキル／フェニル）シリルオキシカルボニル基を表し、 R^{37} は水素原子、 C_1-C_6 アルコキシ基、置換 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_3-C_7 シクロアルコキシ基、 C_2-C_6 アルケニルオキシ基、置換 C_2-C_6 アルケニルオキシ基、
- 5 C_2-C_6 アルキニルオキシ基、アリールオキシ基、置換アリールオキシ基又はトリ（ C_1-C_6 アルキル／フェニル）シリルオキシ基を表す。 R^{35} は前述と同義である。）



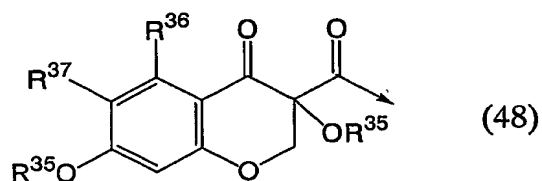
（式中、 R^{35} 、 R^{36} 及び R^{37} は前述と同義である。）



- 10 （式中、 R^{35} 、 R^{36} 及び R^{37} は前述と同義である。 R^{38} は水素原子、メトキシメチル基、又は一般式（47）

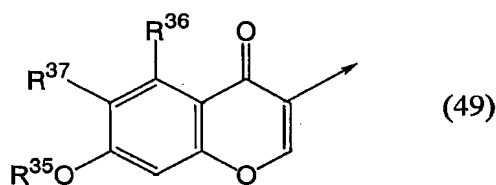


（式中、 R^{35} は前述と同義である。）を表す。）

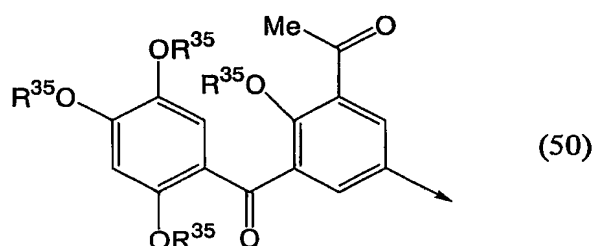


- 15 （式中、 R^{35} 、 R^{36} 及び R^{37} は前述と同義である。）

[X] R^{31} は一般式(49)又は式(50)で表される基を表し、 R^{32} はアセチル基を表す。



(式中、 R^{35} 、 R^{36} 及び R^{37} は前述と同義である。)



(式中、 R^{35} は前述と同義である。)] で表される本発明のキサントン誘導体を得ることができる。

反応溶媒としては、例えばジメチルホルムアミド(DMF)、N-メチルピペリジノン(NMP)のような高極性非プロトン性溶媒が好ましく、用いる塩基としては、
 炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム、リン酸カリウム、リン酸ナトリウム、リン酸水素二カリウム、リン酸水素二ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム等の無機塩基、及び、ピリジン、ルチジン、コリジン、ジメチルアミノピリジン(DMAP)、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、イミダゾール、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、t-ブトキシカリウム等の有機塩基が挙げられる。

本合成方法に適用可能なアルキル化剤としては、ジメチル硫酸、例えばヨウ化メチル、臭化メチル、ヨウ化エチル、臭化エチルのようなハロゲン化アルキル、例えば臭化ベンジル、臭化2-フルオロベンジル、臭化3-フルオロベンジル、臭化4-フルオロベンジル、臭化3-メトキシベンジルのような置換基を有するハロゲン化アルキル、例えばヨウ化アリル、臭化アリルのようなハロゲン化アルケニル等々が、シリル

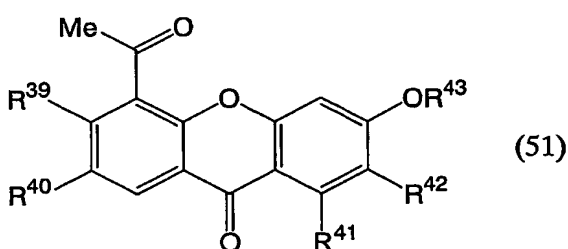
化剤としては例えば塩化トリメチルシラン、塩化トリエチルシラン、塩化t-ブチルジメチルシラン等を例示することができるが、これらに限られるわけではない。

なお、ハロゲン化アルキル等の試剤におけるハロゲン原子が臭素原子または塩素原子である時は、必要に応じヨウ化テトラブチルアンモニウム、ヨウ化ベンジルトリブ

5 チルアンモニウム等の相間移動触媒を共存させてもよい。

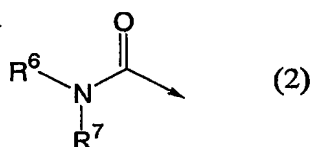
製法 [D]

上記一般式 (31) または (37) で表される化合物の水酸基を修飾することにより、一般式 (51)



10 [式中、 R^{41} は水素原子、 C_1-C_6 アルコキシカルボニル基、置換 C_1-C_6 アルコキシカルボニル基、 C_3-C_7 シクロアルキルオキシカルボニル基、 C_2-C_6 アルケニルオキシカルボニル基、置換 C_2-C_6 アルケニルオキシカルボニル基、 C_2-C_6 アルキニルオキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、置換アリールオキシカルボニル基、トリ (C_1-C_6 アルキル/フェニル) シリルオキシカルボニル基又は一般式

15 (2)

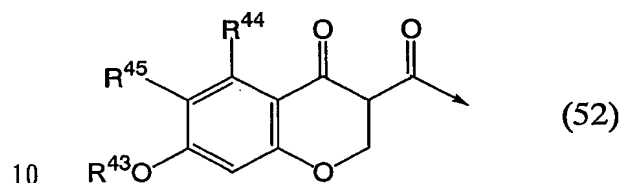


(式中、 R^6 および R^7 は前述と同義を表す。) で表される基を表し、 R^{42} は水素原子、 C_2-C_7 アルカノイルオキシ基、置換 C_2-C_7 アルカノイルオキシ基、 C_4-C_8 シクロアルキルカルボニルオキシ基、アロイルオキシ基、置換アロイルオキシ基、 C_1-C_6 アルコキシ基、置換 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_3-C_7 シクロアルコキシ基、 C_2-C_6 アルケニルオキシ基、置換 C_2-C_6 アルケニルオキシ基、 C_2-C_6 アルキニルオキ

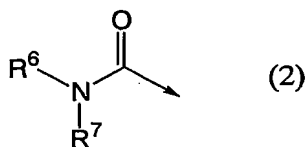
20

シ基、アリールオキシ基、置換アリールオキシ基又はトリ（ C_1-C_6 アルキル/フェニル）シリルオキシ基を表し、 R^{43} は C_2-C_7 アルカノイル基、置換 C_2-C_7 アルカノイル基、 C_4-C_8 シクロアルキルカルボニル基、アロイル基、置換アロイル基、 C_1-C_6 アルキル基、置換 C_1-C_6 アルキル基、 C_3-C_7 シクロアルキル基、 C_2-C_6 アルケニル基、置換 C_2-C_6 アルケニル基、 C_2-C_6 アルキニル基、アリール基、置換アリール基又はトリ（ C_1-C_6 アルキル/フェニル）シリル基を表す。 R^{39} 及び R^{40} は、下記の [XI] 又は [XII] のいずれか一方により表される。

[XI] R^{39} はメチル基を表し、 R^{40} は一般式（52）、一般式（53）、一般式（54）又は一般式（56）のいずれかで表される基を表す。

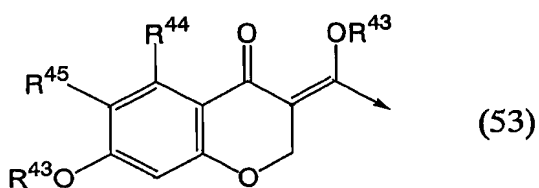


（式中、 R^{44} は水素原子、 C_1-C_6 アルコキシカルボニル基、置換 C_1-C_6 アルコキシカルボニル基、 C_3-C_7 シクロアルキルオキシカルボニル基、 C_2-C_6 アルケニルオキシカルボニル基、置換 C_2-C_6 アルケニルオキシカルボニル基、 C_2-C_6 アルキニルオキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、置換アリールオキシカルボニル基、トリ（ C_1-C_6 アルキル/フェニル）シリルオキシカルボニル基又は一般式（2）

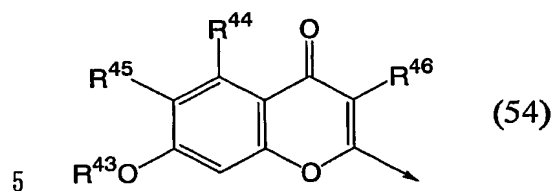


（式中、 R^6 および R^7 は前述と同義を表す。）で表される基を表し、 R^{45} は水素原子、 C_2-C_7 アルカノイルオキシ基、置換 C_2-C_7 アルカノイルオキシ基、 C_4-C_8 シクロアルキルカルボニルオキシ基、アロイルオキシ基、置換アロイルオキシ基、 C_1-C_6 アルコキシ基、置換 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_3-C_7 シクロアルコキシ基、 C_2-C_6 アルケニルオキシ基、置換 C_2-C_6 アルケニルオキシ基、 C_2-C_6 アルキニルオキ

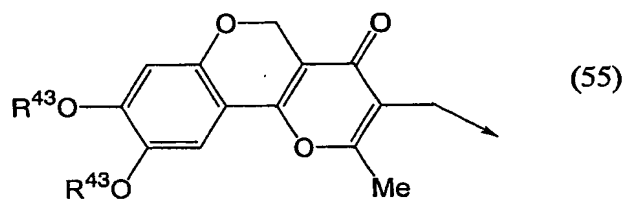
シ基、アリールオキシ基、置換アリールオキシ基又はトリ（ C_1-C_6 アルキル／フェニル）シリルオキシ基を表す。 R^{43} は前述と同義である。）



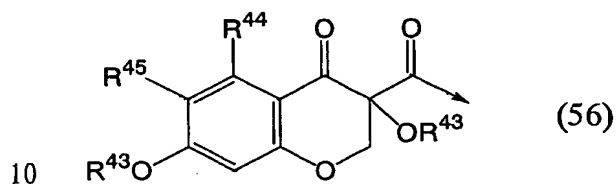
（式中、 R^{43} 、 R^{44} 及び R^{45} は前述と同義である。）



（式中、 R^{43} 、 R^{44} 及び R^{45} は前述と同義である。 R^{46} は水素原子、メトキシメチル基、又は一般式（55）

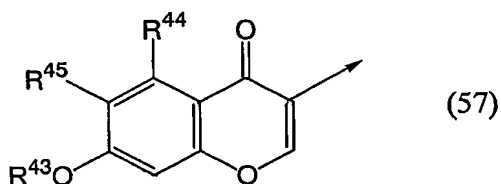


（式中、 R^{43} は前述と同義である。）を表す。）

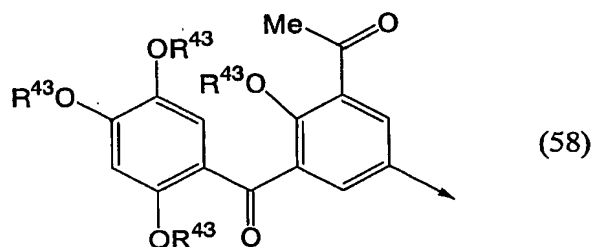


（式中、 R^{43} 、 R^{44} 及び R^{45} は前述と同義である。）

〔XII〕 R^{39} は一般式（57）又は式（58）で表される基を表し、 R^{40} はアセチル基を表す。



(式中、 R^{43} 、 R^{44} 及び R^{45} は前述と同義である。)



(式中、 R^{43} は前述と同義である。)] で表される本発明のキサントン誘導体を得る

5 ことができる。

かかる水酸基のアルキル化およびシリル化は、前述の製法 [C] の方法により行うことができる。この際、反応溶媒として前述の高極性非プロトン性溶媒に加えて、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン等のハロゲン系溶媒を用いることもできる。

10 また、かかる水酸基のアシル化は、例えばジメチルホルムアミド (DMF)、N-メチルピペリジノン (NMP) のような高極性非プロトン性溶媒、または、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン等のハロゲン系溶媒中、ピリジン、ルチジン、コリジン、ジメチルアミノピリジン (DMA P)、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、イミダゾール、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、t-ブトキシカリウム等の有機塩基または炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム、リン酸カリウム、リン酸ナトリウム、リン酸水素二カリウム、リン酸水素二ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム等の無機塩基存在下、アシル化剤を反応させることにより合成できる。

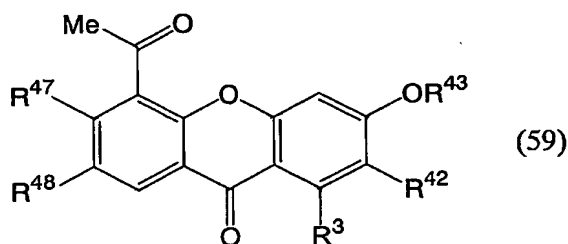
20 本合成方法に適用可能なアシル化剤としては、例えば無水酢酸、無水トリフルオロ

酢酸のような酸無水物、例えば塩化アセチル、塩化プロピオニル、塩化ブチリル、塩化ベンゾイル、塩化2-フルオロベンゾイル、塩化3-フルオロベンゾイル、塩化4-フルオロベンゾイル、塩化4-メトキシベンゾイルのような酸塩化物等を例示することができるが、勿論この限りではない。

- 5 あるいは、かかる水酸基のアシル化は、前述の製法 [B] に記載した方法、すなわち水酸基と種々カルボン酸の縮合反応によっても実施することができる。

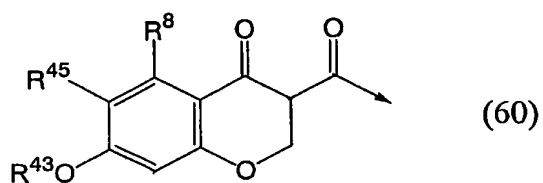
製法 [E]

- 上記一般式 (43) で表される化合物の R^{33} における R^{36} の少なくとも一方がエステル基またはトリ (C_1-C_6 アルキル/フェニル) シリルオキシカルボニル基である場合には、あるいは、上記一般式 (51) で表される化合物の R^{41} における R^{44} の少なくとも一方がエステル基または (C_1-C_6 アルキル/フェニル) シリルオキシカルボニル基である場合には、これを選択的に加水分解し、必要に応じて他のエステル基、アミド基またはトリ (C_1-C_6 アルキル/フェニル) シリルオキシカルボニル基に変換することにより、一般式 (59)

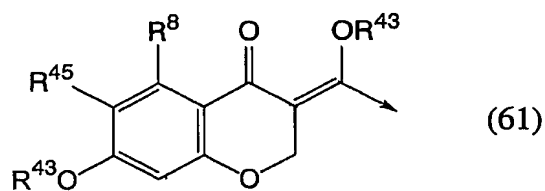


[式中、 R^3 、 R^{42} および R^{43} は前述と同義を表す。 R^{47} 及び R^{48} は、下記の [XIII] 又は [XIV] のいずれか一方により表される。

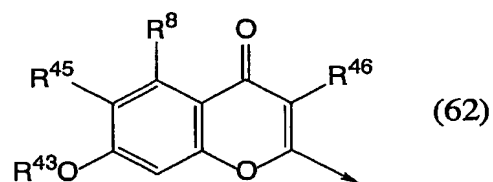
[XIII] R^{47} はメチル基を表し、 R^{48} は一般式 (60)、一般式 (61)、一般式 (62) 又は一般式 (63) のいずれかで表される基を表す。



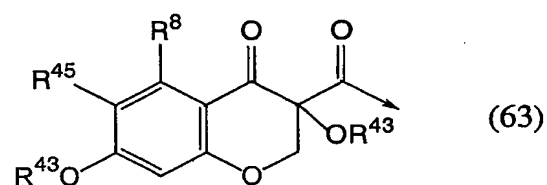
(式中、 R^8 、 R^{43} および R^{45} は前述と同義である。)



(式中、 R^8 、 R^{43} 及び R^{45} は前述と同義である。)

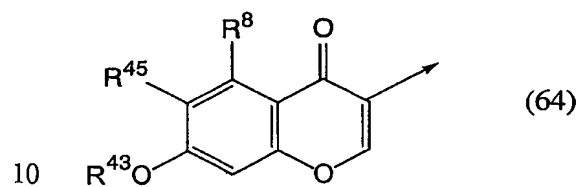


5 (式中、 R^8 、 R^{43} 、 R^{45} 及び R^{46} は前述と同義である。)

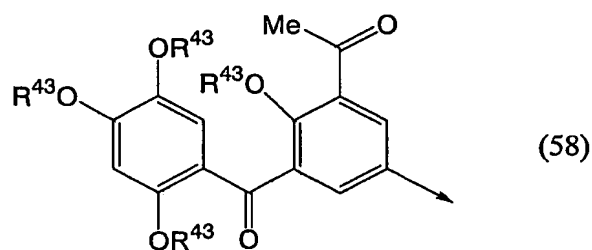


(式中、 R^8 、 R^{43} 及び R^{45} は前述と同義である。)

[XIV] R^{47} は一般式(64)又は式(58)で表される基を表し、 R^{48} はアセチル基を表す。



10 (式中、 R^8 、 R^{43} 及び R^{45} は前述と同義である。)



(式中、 R^{43} は前述と同義である。)] で表される本発明のキサントン誘導体を得ることができる。

かかるエステル基の加水分解方法としては、例えば、メタノール、エタノール、イ
 5 ソプロピルアルコール等のアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン (THF)、ジオキサン等のエーテル系溶媒あるいはこれらの混合溶媒中、当量ないしは大過剰量の水の存在下、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等の塩基を作用させることにより合成できる。ただし、
 10 る場合には、この方法を適用することはできない。

トリ ($C_1 - C_6$ アルキル/フェニル) シリルオキシカルボニル基の選択的な除去は、
 例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等のアルコール系溶媒、
 テトラヒドロフラン (THF)、ジオキサン等のエーテル系溶媒あるいはこれらの混
 15 合溶媒中、当量ないしは過剰量の水の存在下、塩酸、硫酸、リン酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、パラトルエンスルホン酸、ピリジニウムパラトルエンスルホナート (PPTS)、カンファースルホン酸等を作用させるか、または、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等の塩基を作用させることにより合成できる。
 20 あるいは、例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等のアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン (THF)、ジオキサン等のエーテル系溶媒あるいはこれらの混合溶媒中、当量ないしは過剰量の水の存在下、フッ化水素酸、フッ化水素-ピリジン錯体、フッ化テトラブチルアンモニウム等を作用させることによっても合

成が可能である。水酸基の保護基が同様に (C_1-C_6 アルキル/フェニル) シリル基である場合でも、試薬の種類、濃度、反応温度等のコントロールにより選択的な加水分解は可能であるが、一部のアシル基やトリ (C_1-C_6 アルキル/フェニル) シリル基において水酸基上の保護基がこの方法によって同時に加水分解される場合には、こ

5 の方法を適用することはできない。

得られたカルボン酸のエステル化、アミド化またはトリ (C_1-C_6 アルキル/フェニル) シリル化は、例えば上述の製法 [A]、[B] または [C] に記載の方法により行うことができる。

10 なお、上述の製法 [C] または [D] に記載の方法によりアルキル化、シリル化またはアシル化を行うに際し、使用する反応試剤の種類、使用する反応試剤の当量、反応温度、反応時間等を適宜コントロールすることにより、一部の水酸基が修飾されず水酸基のまま残存する誘導体を得ることも可能であり、このような誘導体もまた、本発明化合物に包含される。

15 更に、このような誘導体を更に製法 [C] または [D] に記載の方法によりアルキル化、シリル化またはアシル化することによって得られる誘導体もまた、本発明化合物に包含される。

上述の各反応における反応温度は、氷冷下から溶媒の沸点の範囲内で適宜選択して行うことができる。各反応の反応時間は、反応温度および反応試剤の種類により大きく異なるが、概ね30分ないし2～3日の間である。

20 上述の方法により合成される本発明の化合物を反応液から単離・精製するには、反応生成物の単離・精製において通常使用される手段を用いることができる。すなわち、反応混合物から目的物を単離・精製する場合は、反応混合物からの通常の単離・精製法、例えば溶媒抽出、イオン交換樹脂、吸着クロマトグラフィー、分配クロマトグラフィー、ゲル濾過クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー (HPLC)、
25 薄層クロマトグラフィー等を用いることができ、これらの単離・精製法は単独又は組み合わせで行うことができる。

本発明の化合物においては、それらの塩、好ましくは医薬的又は獣医薬的に許容さ

れる塩も本発明の範疇に含まれる。ここで、塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、アルミニウム塩、アンモニウム塩等の無機塩基塩や、トリエチルアンモニウム塩、トリエタノールアンモニウム塩、ピリジニウム塩、ジイソプロピルアンモニウム塩等の有機塩基塩や、アルギニン、リジン等の塩基性アミノ酸塩などを挙げることができる。これらの塩は、水、メタノール、エタノール、アセトン、酢酸エチル、クロロホルム、エーテル等の適当な溶媒中、塩基を作用させることによって調製することができる。

本発明の脊髄神経の損傷及び／又は末梢神経の損傷を伴う疾患を含む神経障害疾患及び／又は神経変性疾患の予防若しくは治療剤は、神経伸長反発因子阻害剤、特に上記セマフォリン阻害剤を有効成分とする前記の神経再生促進剤を含有するものであれば特に制限されるものではないが、薬学的に許容される通常の担体、結合剤、安定化剤、賦形剤、希釈剤、pH緩衝剤、崩壊剤、可溶化剤、溶解補助剤、等張剤などの各種調剤用配合成分を添加することができる。またこれら予防若しくは治療剤は、経口的又は非経口的に投与することができる。すなわち通常用いられる投与形態、例えば粉末、顆粒、カプセル剤、シロップ剤、懸濁液等の剤型で経口的に投与することができ、あるいは、例えば溶液、乳剤、懸濁液等の剤型にしたものを注射の型で非経口投与することができる他、スプレー剤の型で鼻孔内投与することもできる。

投与量及び投与回数は、投与方法と患者の年齢、体重、病状等によって異なるが、病床部位に局所的に投与する方法が好ましい。神経の再生には通常数日から数ヶ月以上の期間を要するので、その間セマフォリンの活性を抑制するために1回又は2回以上投与することが好ましい。2回以上投与するときは連日あるいは適当な間隔をおいて繰り返し投与することが望ましい。投与量は一回当たりセマフォリン阻害剤として数百 μ g～2g、好ましくは数十mg以下を用いることができ、投与回数を減らすために徐放性製剤を用いたり、オスモティックポンプなどで長期間にわたって少量ずつ投与することもできる。そして、これらのいずれの投与方法においても、作用部位においてセマフォリンの活性を十分に阻害する濃度になるような投与経路、投与方法を

採用することが好ましい。

- 上記脊髄神経の損傷及び／又は末梢神経の損傷を伴う疾患を含む神経障害疾患及び／又は神経変性疾患としては、末梢神経や中枢神経の傷害、変性疾患、すなわち老化等に起因する嗅覚異常症、脊髄損傷などの外傷による嗅覚以外の神経傷害、脳梗塞などに起因する神経障害、顔面神経麻痺、糖尿病性神経症、緑内障、網膜色素変性症、アルツハイマー病やパーキンソン病、ALSといった神経変性疾患、筋發育不全性側索硬化症、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、脳梗塞、外傷性神経変性疾患などを挙げることができる。さらに、受容体がニューロピリンである点が共通であるVEGF165が関与する血管新生を伴う疾患も、対象となる。
- また、本発明の神経再生促進剤の用途は、神経障害疾患及び／又は神経変性疾患の予防若しくは治療剤等の医薬品に限定されることなく、動物薬、さらにはセマフォリンシグナル阻害剤として産業上重要な実験試薬としても利用が可能である。本発明の神経再生促進剤はセマフォリン阻害剤を有効成分として含むことから、末梢神経である嗅神経の再生や、脳や脊髄の中の嗅球、大脳皮質、海馬、線条体、視床、間脳、中脳、小脳、橋、延髄、精髄、網膜などにあつて脳脊髄関門で区切られた領域である中枢内での神経の再生を促進する。

実施例

- 以下、製造例および実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明の技術的範囲はこれら実施例に限定されるものではない。

＜原料化合物の製造について＞

- 前記式(17)で表される原料化合物は、いずれも大阪府内土壌より分離したペニシリウム属に属するカビSPF-3059株を培養することにより効果的に得ることができる。SPF-3059株は次のような菌学的性質を有する。

(a) 培養的・形態的性質

麦芽エキスイ寒天培地上で、コロニーの生育は遅く、25℃、21日で直径2.

- 8～2.9 cm、綿毛状を呈し、コロニー表面は白色又は黄色、コロニー裏面は濃い黄色であり、可溶性色素の産生及び孢子形成は認められない。ポテト・グルコース寒天培地上では、コロニーの生育は遅く、25℃、21日で直径3.2～3.3 cm、綿毛状を呈し、コロニー表面の色は白色又はクリーム色、コロニー裏面は濃い黄色又は黄褐色であり、可溶性色素の産生及び孢子形成は認められない。ツアベック寒天培地上では、コロニーの生育は遅く、25℃、21日で直径3.1～3.2 cm、綿毛状を呈し、コロニー表面は白色又は灰色、コロニー裏面はクリーム色であり、可溶性色素の産生及び孢子形成は認められない。オートミール寒天培地（日本製薬製放線菌培地No.3「ダイゴ」）上では、コロニーの生育は遅く、25℃、21日で直径2.0～2.1 cm、綿毛状を呈し、コロニー表面は白色、灰緑色又は黄色、コロニー裏面はクリーム色又は灰色であり、可溶性色素の産生は認められないが、分生孢子を形成する。分生子柄は平滑、長さ5～20 μm であり、分生子柄の先端に3～6個のフィアライドを単輪生する。フィアライドは長さ3～4 μm であり、その先端から分生子が2～10個の連鎖を形成する。分生子は球形で、直径2.2～2.4 μm 、表面には縦に通常10本のしわがある。テレオモルフは認められない。

(b) 生理学的性質

①生育pH範囲

- 20 サブロープロス中、27℃、3日間の振盪培養における生育は次の通りである。

表1

	p H	生育
25	3. 1	—
	4. 5	+
	5. 5	++

7. 1	+++
8. 0	++
9. 0	±
10. 0	—

5

②生育温度範囲

オートミール寒天培地上、38℃、5日間の培養で生育が認められる。

以上の菌学的性質より、本菌株をペニシリウム属に属する菌株であると同定し、
 ペニシリウム・エスピー (Penicillium sp.) SPF-3059と命名した。本菌
 10 株は、特許手続上の微生物の寄託の国際的承認に関するブタペスト条約に基づき、
 2001年7月13日に経済産業省独立行政法人産業技術総合研究所特許生物寄託セ
 ンターに受託番号FERM BP-7663として寄託されている。

上記SPF-3059株の培養に使用される培地は液状でも固体でもよいが、
 通常は液体培地による振盪培養又は通気攪拌培養が有利である。使用する培地は、
 15 特に限定されるものではないが、炭素源としては、例えばグルコース、ショ糖、
 グリセリン、デンプン、デキストリン、糖蜜等が用いられ、また窒素源としては、
 例えばペプトン、カザミノ酸等の蛋白質加水分解物、肉エキス、酵母エキス、大
 豆粉、綿実粉、コーンステープリカー、ヒスチジン等のアミノ酸類等の有機窒
 素源や、アンモニウム塩や硝酸塩等の無機窒素源が用いられる。その他、浸透圧
 20 調整、pH調整、微量成分の補給等のために、各種リン酸塩、硫酸マグネシウム、
 塩化ナトリウム、塩化カリウム、炭酸カルシウム等の無機塩類を添加することも
 可能である。さらに菌の生育を促進する目的で、各種ビタミン類、核酸関連化合
 物等を添加しても良い。なお、培養期間中に、シリコン油、ポリプロピレングリ
 コール誘導体、大豆油等の消泡剤を添加することも可能である。そして、培養温
 25 度としては、好ましくは20～35℃の範囲、より好ましくは25～30℃の範
 囲の温度を挙げることができ、培地のpHとして例えば、中性付近の範囲を挙げ
 ることができ、培養期間としては例えば、5～10日間の範囲を例示することが

できる。

前記式(17)で表される原料化合物を培養液から単離・精製するには、微生物の生産する二次代謝物の培養物から、通常使用される単離・精製手段を用いることができる。培養液上清から目的物を単離・精製する場合は、培養濾液からの
5 通常の単離・精製法、例えば溶媒抽出、イオン交換樹脂、吸着クロマトグラフィー、分配クロマトグラフィー、ゲル濾過クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)、薄層クロマトグラフィー等を用いることができ、これらの単離・精製法は単独又は組み合わせて行うことができる。また、培養菌体から目的物を単離・精製する場合は、濾過又は遠心分離等の手段で集めた菌体を、
10 アセトン、メタノール等の水溶性有機溶媒を用いて直接抽出することができ、抽出物は培養液上清からの単離・精製と同様の方法で、目的化合物を得ることができる。

製造例1

15 グルコース2%、ショ糖5%、綿実粉2%、硝酸ナトリウム0.1%、L-ヒスチジン0.1%、リン酸2カリウム0.05%、塩化カリウム0.07%、硫酸マグネシウム7水和物0.0014%を含み、pH7.0に調整した培地75mlを500ml容の坂口フラスコに分注しオートクレーブで滅菌した。これに
20 斜面培養したペニシリウム・エスピーSPF-3059株(FERM BP-7663)を1白金耳接種し、27℃、130rpmにて5日間振盪培養して前培養とした。2リットル容坂口フラスコ10本に上記と同じ組成の培地を300mlずつ分注しオートクレーブで滅菌した後、上記の前培養液を6mlずつ添加し、
27℃、110rpmにて7日間振盪培養した。

25 培養終了後、培養液を4℃、10,000rpmにて10分間遠心分離して上清液と菌体に分離し、上清液画分を3リットルの酢酸エチルー蟻酸(99:1)で抽出した。菌体画分は3リットルのアセトンで抽出し、濾過、濃縮後、水溶液となったところで1リットルの酢酸エチルー蟻酸(99:1)で抽出した。両抽

出液を混合し、減圧濃縮して粗抽出物 10.4 g を得た。これを 100 ml のメタノールに溶解し、SephadexTM LH-20 (アマシャムファルマシアバイオテク社) を用いるカラムクロマトグラフィーに付し、メタノールで溶出した。活性画分を集め、溶媒を減圧留去し、粗精製物 2.6 g を得た。これを 100 ml のメタノールに溶解し、TSK gelTM TOYOPERL HW-40 F (東ソー) を用いるカラムクロマトグラフィーに付し、メタノールで溶出した。活性画分を集め、溶媒を減圧留去し、粗精製物 1.6 g を得た。これを 50 mg ずつ 1 ml のジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、逆相 HPLC に付した。逆相 HPLC の条件は、カラム: WakopakTM-WakosilTM-II 5 C18 RS (20×50 mm と 20×250 mm を連結、和光純薬工業製)、溶出液 A: 1% 蟻酸水溶液、溶出液 B: メタノール、グラジエント: B 液割合 35% から 65% へ 90 分間の直線的グラジエント、流速: 5 ml/分、検出: 260 nm における吸光度、とした。保持時間 59 分、74 分、81 分の溶出画分を集め、減圧下に溶媒を留去することによって、それぞれ化合物 SPF-3059-5 (34.2 mg)、SPF-3059-1 (64.1 mg)、SPF-3059-2 (12.0 mg) を得た。得られた化合物の物理化学的性状はそれぞれ次のとおりである。

化合物 SPF-3059-1

- 20 ・性状: 黄色粉末
- ・高分解能高速電子衝撃質量スペクトル (HRFAB-MS) m/z ($M+H$)⁺:
- 実測値: 579.0772
- 計算値: 579.0776
- 25 ・分子式: $C_{28}H_{18}O_{14}$
- ・紫外可視吸収スペクトル λ_{max} (メタノール中) nm (ϵ):
- 241(31,600)、315(23,400)、365(16,500)

・赤外吸収スペクトル ν_{\max} (KBr) cm^{-1} :

3400、1701、1615、1570、1457、1273

・ ^1H -NMR (500 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm :

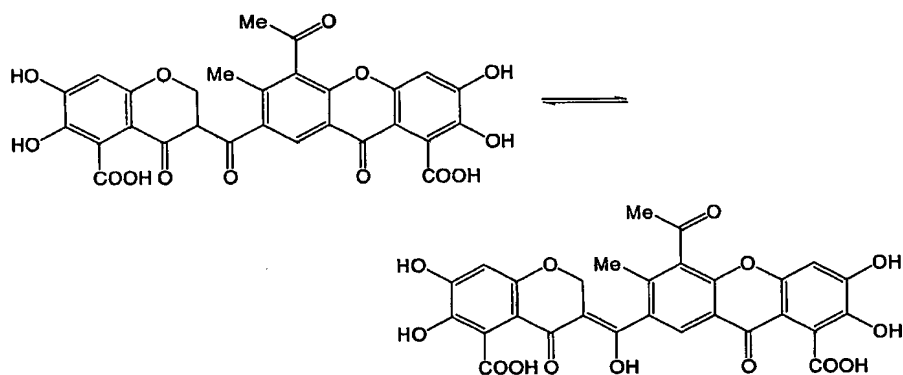
2.28、2.67、2.69、4.6~4.7、5.02、6.40、6.91、7.91、8.52、9.33、

5 11.1~11.6、12.8

・ ^{13}C -NMR (125 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm :

16.5、17.0、32.4、56.2、65.7、68.0、102.3、104.2、108.8、110.1、
118.2、118.5、120.6、122.2、125.8、127.7、132.4、134.9、137.6、139.1、
140.7、140.8、150.1、150.2、152.2、153.8、154.5、156.3、167.5、167.6、
10 172.7、172.8、186.3、199.1、202.7、202.9

これらから化合物 SPF-3059-1 の構造式を、下式 :



(互変異性体) と決定した。

化合物 SPF-3059-2

15 ・性状 : クリーム色粉末

・高分解能高速電子衝撃質量スペクトル (HRFAB-MS) m/z (M+H)⁺

:

実測値 : 533.0710

計算値 : 533.0721

20 ・分子式 : $\text{C}_{27}\text{H}_{16}\text{O}_{12}$

・紫外可視吸収スペクトル λ_{\max} (メタノール中) nm (ϵ) :

209(40,600)、236(42,600)、283(28,500)、323(25,400)

赤外吸収スペクトル ν_{\max} (KBr) cm^{-1} :

3266、1678、1654、1623、1562、1471、1296

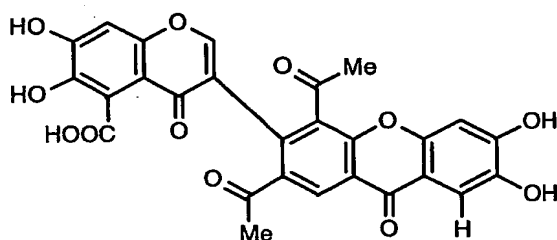
・ ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ ppm :

5 2.53(6H, s)、6.93(1H, s)、6.95(1H, s)、7.47(1H, s)、8.15(1H, s)、
8.54(1H, s)、9.38(1H, brs)、9.89(1H, brs)、10.78(1H, brs)、11.37(1H, brs)、
12.68(1H, brs)

・ ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) δ ppm :

29.1、32.1、102.3、103.1、108.7、112.5、113.5、119.6、119.8、120.9、
10 126.2、132.4、133.6、136.1、141.7、144.5、150.71、150.74、152.49、152.54、
152.7、154.4、167.4、172.9、173.4、199.2、201.2

これらから化合物 SPF-3059-2 の構造式を次式 :



と決定した。

15

化合物 SPF-3059-5

・ 性状 : クリーム色粉末

・ 高分解能高速電子衝撃質量スペクトル (HRFAB-MS) m/z ($M+H$)⁺ :

20

実測値 : 577.0615

計算値 : 577.0619

・ 分子式 : $\text{C}_{28}\text{H}_{16}\text{O}_{14}$

・ 紫外可視吸収スペクトル λ_{\max} (メタノール中) nm (ϵ) :

229 (35,800)、284 (22,600)、322 (21,000)

・赤外吸収スペクトル ν_{\max} (KBr) cm^{-1} :

3260、1684、1626、1567、1467、1288

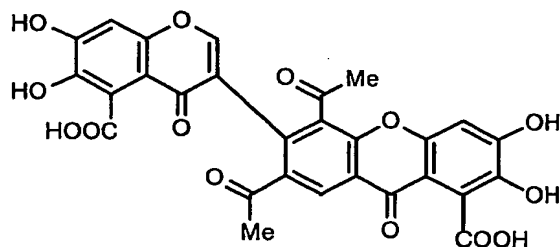
・ ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ ppm :

5 2.53 (3H, s)、2.55 (3H, s)、6.93 (1H, s)、6.96 (1H, s)、8.17 (1H, s)、
8.53 (1H, s)、9.5~13.0 (6H)

・ ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) δ ppm :

29.1、32.1、102.26、102.32、109.9、112.4、119.6、119.8、120.3、
120.9、126.3、132.5、133.4、136.2、141.2、141.7、150.4、150.8、152.1、
10 152.68、152.73、154.5、167.4、167.5、172.5、172.9、199.1、201.1

これらから化合物 SPF-3059-5 の構造式を次式 :



と決定した。

15

製造例 2

グルコース 2%、ショ糖 5%、綿実粉 2%、硝酸ナトリウム 0.1%、L-ヒ
スチジン 0.1%、リン酸 2 カリウム 0.05%、塩化カリウム 0.07%、硫
酸マグネシウム 7 水和物 0.0014% を含み、pH 7.0 に調整した培地 10
20 ml を 50 ml 容の三角フラスコに分注しオートクレーブで滅菌した。これに斜
面培養したペニシリウム・エスピー SPF-3059 株 (FERM BP-76
63) を 1 白金耳接種し、27℃、180 rpm にて 4 日間回転振盪培養して前
々培養とした。500 ml 容三角フラスコ 5 本に上記と同じ組成の培地を 125

- m l ずつ分注しオートクレーブで滅菌した後、上記の前々培養液を 4 m l ずつ添加し、27℃、180 r p m にて 4 日間回転振盪培養して前培養とした。50 リットル容ジャーフェメンターに、グルコース 1.43%、ショ糖 3.57%、綿実粉 1.43%、硝酸ナトリウム 0.07%、L-ヒスチジン 0.07%、リン酸 2 カリウム 0.036%、塩化カリウム 0.05%、硫酸マグネシウム 7 水和物 0.001%、アデカノール LG-295S (旭電化製消泡剤) 0.01% を含み、pH 7.0 に調整した培地を 30 リットル分注し、高圧蒸気滅菌 (121℃、20 分) した後、上記の前培養液を 500 m l 添加し、27℃、400 r p m、通気量 15 リットル/分にて 9 日間通気攪拌培養した。
- 10 培養終了後、培養液を 10,000 r p m にて 10 分間遠心分離して上清液と菌体に分離し、上清液画分を 20 リットルの酢酸エチル-蟻酸 (99:1) で 2 回抽出した。菌体画分は 30 リットルのアセトンで抽出し、濾過、濃縮後、水溶液となったところで 10 リットルの酢酸エチル-蟻酸 (99:1) で抽出した。両抽出液を混合し、減圧濃縮して粗抽出物 224 g を得た。粗抽出物 100 g を
- 15 500 m l のメタノールに溶解し、Sephadex™ LH-20 (アマシャムファルマシアバイオテク社) を用いるカラムクロマトグラフィーに付し、メタノールで溶出した。活性画分を集め、溶媒を減圧留去し、油状物 48.8 g を得た。これを 400 m l のメタノールに溶解し、TSK gel™ TOYOPERL HW-40F (東ソー) を用いるカラムクロマトグラフィーに付し、メタノールで溶出した。活性画分を集め、溶媒を減圧留去し、粗精製物 21.8 g を得た。これを 200 m g ずつ 2 m l のジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、
- 20 分取逆相 HPLC に付した。分取逆相 HPLC の条件は、カラム: Wakopak™ Wakosil™-II5C18HGprep (φ5×10 cm と φ5×25 cm を連結、和光純薬工業製)、溶出液 A: 1% 蟻酸水溶液、溶出液 B: メタノール、グラジエント: B 液割合 45% から 75% へ 2 時間の直線的グラジエント、流速: 25 m l / 分、検出: 260 nm における吸光度、とし、溶出液を 1
- 25 分ずつ分取した。

上記分取した画分を分析用HPLCで分析した。分析用HPLCの条件は、カ
 ラム：WakopakTM WakosilTM-II5C18RS（φ4.6×15
 0mm、和光純薬工業製）、溶出液A：1%蟻酸水溶液、溶出液B：メタノール、
 グラジエント：B液割合20%から67%へ71.1分間の直線的グラジエント、
 5 流速：1.3ml/分、検出：260nmにおける吸光度、とした。この分析用
 HPLCにおける保持時間を指標に分取用HPLCの溶出画分を集め、減圧下に
 溶媒を留去した後、再度分取用HPLCに付して上記と同様に精製し、さらにT
 SKgelTM TOYOPERL HW-40F（東ソー）を用いるカラムクロ
 マトグラフィーに付して上記と同様に精製し、溶媒を減圧留去、乾燥すること
 10 より、以下に示す精製品を得た。

表2

	化合物	取得量 (mg)	分析用HPLCでの保持時間 (分)
15	SPF-3059-12	6.2	34.4
	SPF-3059-24	28.0	34.5
	SPF-3059-4	10.2	36.0
	SPF-3059-25	4.0	39.3
	SPF-3059-34	2.9	40.8
20	SPF-3059-6	34.9	45.6
	SPF-3059-27	17.4	46.1
	SPF-3059-26	6.2	46.5
	SPF-3059-28	11.8	46.6
	SPF-3059-7	13.0	47.0
25	SPF-3059-39	2.8	49.95
	SPF-3059-37	4.0	50.0
	SPF-3059-3	118.2	50.1

	S P F - 3 0 5 9 - 3 5	1 1 . 0	5 1 . 5
	S P F - 3 0 5 9 - 9	1 0 0 . 9	5 2 . 7
	S P F - 3 0 5 9 - 2 9	4 5 . 6	5 4 . 0
	S P F - 3 0 5 9 - 3 6	3 . 7	5 7 . 8
5	S P F - 3 0 5 9 - 3 0	2 3 . 5	6 3 . 0

得られた化合物の物理化学的性状は次のとおりである。

S P F - 3 0 5 9 - 3

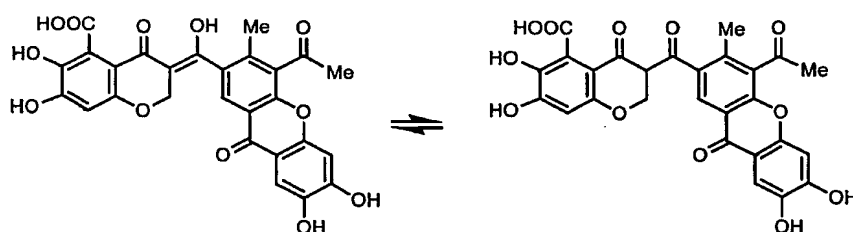
- 10 ・ 外観：黄色粉末
- ・ 分子量：534
- ・ 分子式： $C_{27}H_{18}O_{12}$
- ・ 高速電子衝撃質量スペクトル (FAB-MS) m/z (positive) :
535 (M+H)⁺
- 15 ・ 高速電子衝撃質量スペクトル (FAB-MS) m/z (negative) :
533 (M-H)⁻
- ・ 高分解能高速電子衝撃質量スペクトル (HRFAB-MS) m/z (M+H)⁺
:
- 実測値：535.0905
- 20 計算値：535.0877 ($C_{27}H_{19}O_{12}$)
- ・ 紫外可視吸収スペクトル λ_{max} (メタノール中) nm (ϵ) :
242(30,800)、317(22,700)、367(14,000)
- ・ 赤外吸収スペクトル ν_{max} (KBr) cm^{-1} :
3356、1700、1652、1610、1515、1475、1283
- 25 ・ ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm :
2.28、2.29、2.68、2.69、4.62、4.62、4.64、4.72、5.03、6.38、6.40、6.90、
6.91、7.44、7.98、8.54、8.90~11.10、12.70

・ ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) δ ppm :

16.5、17.0、32.3、32.4、56.2、65.8、68.0、103.0、104.2、108.7、108.8、
109.4、113.5、118.2、118.6、122.2、125.7、127.5、129.8、132.0、132.6、134.8、
137.6、137.9、138.8、144.3、150.5、150.6、152.0、152.6、154.2、154.5、155.5、
5 156.3、167.6、167.7、173.4、183.5、186.2、199.2、202.8、203.0

・ 溶解性 : 水、ヘキサンに不溶、メタノール、DMSOに可溶

これらから SPF-3059-3 の構造式を、次式と決定した (互変異性体)。



10

SPF-3059-4

・ 外観 : クリーム色粉末

・ 分子量 : 560

・ 分子式 : $\text{C}_{28}\text{H}_{16}\text{O}_{13}$

15 ・ 高速電子衝撃質量スペクトル (FAB-MS) m/z (positive) :
561 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

・ 高速電子衝撃質量スペクトル (FAB-MS) m/z (negative) :
559 ($\text{M}-\text{H}$)⁻

20 ・ 高分解能高速電子衝撃質量スペクトル (HRFAB-MS) m/z ($\text{M}+\text{H}$)⁺
:

実測値 : 561.0667

計算値 : 561.0670 ($\text{C}_{28}\text{H}_{17}\text{O}_{13}$)

・ 紫外可視吸収スペクトル λ_{max} (メタノール中) nm (ϵ) :

221(35,600)、250(38,100)、276sh(25,800)、323(24,300)

・赤外吸収スペクトル ν_{\max} (KBr) cm^{-1} :

3412、1665、1619、1563、1465、1427、1263

・ ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ ppm :

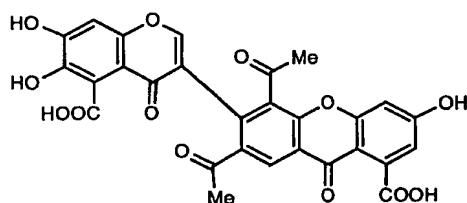
2.53 (3H, s)、2.56 (3H, s)、6.84 (1H, d, 2.1)、6.95 (1H, s)、6.96 (1H, d, 2.1)、
5 8.17 (1H, s)、8.52 (1H, s)、10.10~11.40 (3H, brs)、12.71 (1H, brs)、13.26 (1H, brs)

・ ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) δ ppm :

29.2、32.1、102.3、103.2、110.1、112.4、112.8、119.6、120.3、120.8、
126.3、133.1、133.4、136.7、137.5、141.7、150.8、152.3、152.7、152.8、157.2、
163.9、167.4、169.3、172.2、172.9、199.3、201.0

10 ・溶解性：水、ヘキサンに不溶、メタノール、DMSOに可溶

これらから SPF-3059-4 の構造式を次式と決定した。



SPF-3059-6

15 ・外観：クリーム色粉末

・分子量：592

・分子式： $\text{C}_{29}\text{H}_{20}\text{O}_{14}$

・高速電子衝撃質量スペクトル (FAB-MS) m/z (positive) :
593 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

20 ・高速電子衝撃質量スペクトル (FAB-MS) m/z (negative) :
591 ($\text{M}-\text{H}$)⁻

・高分解能高速電子衝撃質量スペクトル (HRFAB-MS) m/z ($\text{M}+\text{H}$)⁺

:

実測値：593.0949

計算値：593.0932 ($C_{29}H_{21}O_{14}$)

・紫外可視吸収スペクトル λ_{max} (メタノール中) nm (ϵ) :

210sh(45,900)、223(47,700)、317(25,800)、358sh(14,700)

・赤外吸収スペクトル ν_{max} (KBr) cm^{-1} :

5 3418、1701、1617、1565、1465、1301

・ 1H -NMR (DMSO- d_6) δ ppm :

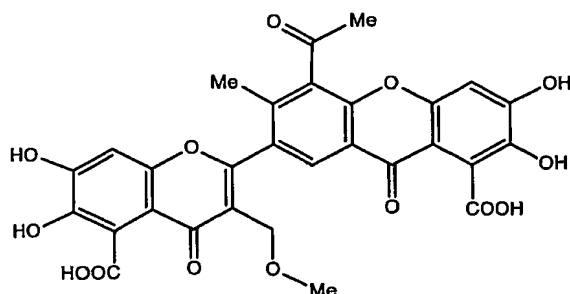
2.22(3H, s)、2.72(3H, s)、3.11(3H, s)、3.98(2H, brs)、6.78(1H, s)、6.88(1H, s)、
8.21(1H, s)、9.00~13.00(6H, brs)

・ ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) δ ppm :

10 16.8、32.4、57.8、64.4、102.1、102.3、109.3、111.9、118.4、118.6、119.1、
119.6、127.6、128.2、131.6、139.0、141.6、142.1、150.7(2C)、151.9、152.9、
155.5、162.0、167.8、167.9、172.4、174.6、202.6

・溶解性：水、ヘキサンに不溶、メタノール、DMSOに可溶

15 これらから SPF-3059-6 の構造式を次式と決定した。



SPF-3059-7

・外観：黄色粉末

20 ・分子量：562

・分子式： $C_{28}H_{18}O_{13}$

高速電子衝撃質量スペクトル (FAB-MS) m/z (positive) : 5

63 (M+H)⁺

・高速電子衝撃質量スペクトル (FAB-MS) m/z (negative) :

561 (M-H)⁻

・高分解能高速電子衝撃質量スペクトル (HRFAB-MS) m/z (M+H)⁺

5 :

実測値 : 563.0843

計算値 : 563.0826 (C₂₈H₁₉O₁₃)

・紫外可視吸収スペクトル λ_{max} (メタノール中) nm (ε) :

242(31,600)、312(24,500)、385(10,200)

10 ・赤外吸収スペクトル ν_{max} (KBr) cm⁻¹ :

3424、1701、1603、1504、1448、1420、1270

・¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm :

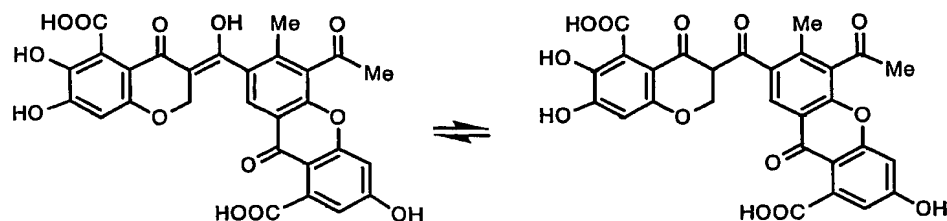
2.28、2.29、2.68、2.69、4.62、4.67、4.71、5.04、6.38、6.41、6.81、6.92、
6.93、7.95、8.52、9.33、11.22、11.35、12.93

15 ・¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ ppm :

16.6、17.0、32.3、32.4、56.2、65.7、67.9、102.3、102.8、103.1、104.3、
108.7、109.3、110.1、112.5、112.6、118.5、118.7、121.6、122.1、125.9、127.6、
130.1、131.9、132.4、135.3、137.4、137.6、138.9、139.7、151.9、152.3、154.5、
155.5、156.2、157.1、163.6、167.6、169.3、172.7、172.8、183.7、186.2、199.1、
202.5、202.7

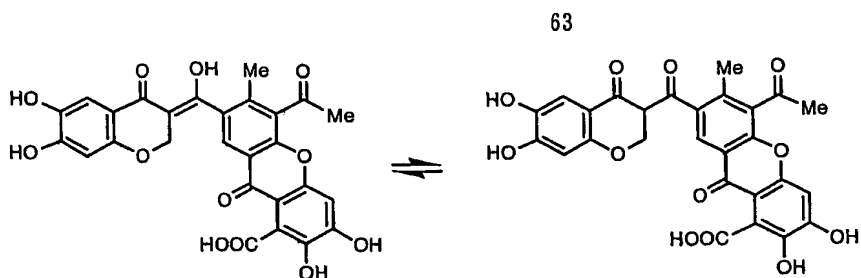
・溶解性 : 水、ヘキサンに不溶、メタノール、DMSOに可溶

これらから SPF-3059-7 の構造式を次式と決定した (互変異性体)。



SPF-3059-9

- ・ 外観：黄色粉末
- ・ 分子量：534
- ・ 分子式： $C_{27}H_{18}O_{12}$
- 5 ・ 高速電子衝撃質量スペクトル (FAB-MS) m/z (positive) :
535 (M+H)⁺
- ・ 高速電子衝撃質量スペクトル (FAB-MS) m/z (negative) :
533 (M-H)⁻
- ・ 高分解能高速電子衝撃質量スペクトル (HRFAB-MS) m/z (M+H)⁺
10 :
- 実測値：535.0876
- 計算値：535.0877 ($C_{27}H_{19}O_{12}$)
- ・ 紫外可視吸収スペクトル λ_{max} (メタノール中) nm (ϵ) :
207(47,600)、243(41,800)、314(34,000)、369(23,000)
- 15 ・ 赤外吸収スペクトル ν_{max} (KBr) cm^{-1} :
3444、1702、1614、1474、1289
- ・ 1H -NMR (DMSO- d_6) δ ppm :
2.29、2.31、2.67、2.70、4.60、4.65、4.69、5.97、6.32、6.35、6.89、6.90、
7.03、7.17、7.94、8.50、12.50、9.20~10.80
- 20 ・ ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) δ ppm :
16.6、17.1、32.3、32.4、56.2、65.9、68.2、102.3、103.0、103.2、103.9、
109.9、110.0、110.4、110.5、111.9、112.2、118.2、118.6、120.5、125.7、127.7、
130.0、131.9、132.4、134.8、138.2、139.1、140.9、141.1、141.5、150.2、150.3、
151.7、152.2、154.1、154.6、154.9、155.8、156.6、167.5、172.6、172.7、183.5、
25 187.2、199.3、202.7、202.9
- ・ 溶解性：水、ヘキサンに不溶、メタノール、DMSOに可溶
- これらから SPF-3059-9 の構造式を次式と決定した (互変異性体)。



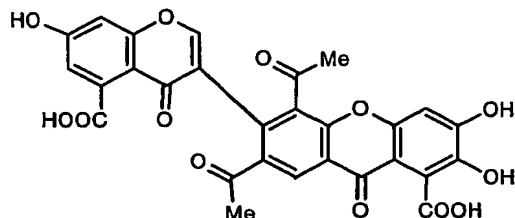
S P F - 3 0 5 9 - 1 2

- ・外観：クリーム色粉末
- 5 ・分子量：560
- ・分子式： $C_{28}H_{16}O_{13}$
- ・高速電子衝撃質量スペクトル (FAB-MS) m/z (positive) :
- 561 (M+H)⁺
- ・高速電子衝撃質量スペクトル (FAB-MS) m/z (negative) :
- 10 559 (M-H)⁻
- ・高分解能高速電子衝撃質量スペクトル (HRFAB-MS) m/z (M+H)⁺ :
- 実測値：561.0680
- 計算値：561.0670 ($C_{28}H_{17}O_{13}$)
- 15 ・紫外可視吸収スペクトル λ_{max} (メタノール中) nm (ϵ) :
- 232(37,400)、250sh(34,800)、285(28,000)、308sh(23,200)、360sh(9,000)
- ・赤外吸収スペクトル ν_{max} (KBr) cm^{-1} :
- 3080、1698、1608、1468、1291
- ・¹H-NMR (DMSO- d_6) δ ppm :
- 20 2.54(3H, s)、2.55(3H, s)、6.82(1H, d, 2.1)、6.87(1H, s)、6.95(1H, d, 2.1)、
- 8.22(1H, s)、8.55(1H, s)、9.50~13.50(5H, brs)
- ・¹³C-NMR (DMSO- d_6) δ ppm :
- 29.1、32.2、102.1、103.0、109.4、112.1、113.5、119.8、120.0、121.7、
- 126.6、132.0、133.3、135.9、136.7、141.7、150.6、152.1、153.0、155.4、157.6、

162.4、167.4、167.6、172.2、172.9、199.1、201.1

・溶解性：水、ヘキサンに不溶、メタノール、DMSOに可溶

これらからSPF-3059-12の構造式を次式と決定した。



5

SPF-3059-24

・外観：クリーム色粉末

・分子量：532

・分子式： $C_{27}H_{16}O_{12}$

10 ・高速電子衝撃質量スペクトル (FAB-MS) m/z (positive) :
533 (M+H)⁺

・高速電子衝撃質量スペクトル (FAB-MS) m/z (negative) :
531 (M-H)⁻

15 ・高分解能高速電子衝撃質量スペクトル (HRFAB-MS) m/z (M+H)⁺
:

実測値：531.0621

計算値：531.0564 ($C_{27}H_{17}O_{12}$)

・紫外可視吸収スペクトル λ_{max} (メタノール中) nm (ϵ) :

212(36,900)、229sh(34,500)、283(26,300)、323(21,700)

20 ・赤外吸収スペクトル ν_{max} (KBr) cm^{-1} :

3447、1697、1629、1578、1470、1290

・¹H-NMR (DMSO- d_6) δ ppm :

2.52(3H, s)、2.54(3H, s)、6.92(1H, s)、6.93(1H, s)、7.28(1H, s)、8.13(1H, s)、
8.54(1H, s)、9.50~13.00(5H, brs)

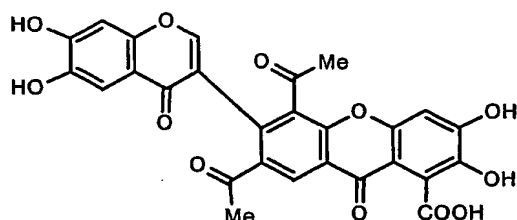
・ ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) δ ppm :

29.1, 32.3, 102.3, 102.9, 107.9, 110.0, 115.8, 119.8, 120.4, 120.7,
126.5, 133.0, 133.3, 136.0, 141.2, 145.0, 150.4, 151.1, 152.2, 152.9, 153.0,
154.3, 167.5, 172.6, 173.6, 199.1, 201.1

5

・ 溶解性 : 水、ヘキサンに不溶、メタノール、DMSOに可溶

これらから SPF-3059-24 の構造式を次式と決定した。



10

SPF-3059-25

・ 外観 : クリーム色粉末

・ 分子式 : $\text{C}_{27}\text{H}_{16}\text{O}_{11}$

・ 高速電子衝撃質量スペクトル (FAB-MS) m/z (positive) :
517 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

15

・ 高速電子衝撃質量スペクトル (FAB-MS) m/z (negative) :
515 ($\text{M}-\text{H}$)⁻

・ 高分解能高速電子衝撃質量スペクトル (HRFAB-MS) m/z ($\text{M}+\text{H}$)⁺
:

実測値 : 517.0778

20

計算値 : 517.0771 ($\text{C}_{27}\text{H}_{17}\text{O}_{11}$)

・ 紫外可視吸収スペクトル λ_{max} (メタノール中) nm (ϵ) :

215(35,000), 253(35,100), 276sh(25,200), 323(23,400)

・ 赤外吸収スペクトル ν_{max} (KBr) cm^{-1} :

3417, 1691, 1625, 1471, 1293

・ ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm :

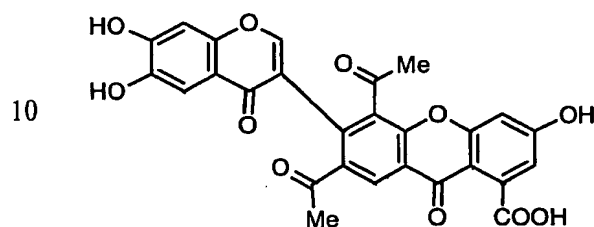
2.54(6H, s)、6.82(1H, brs)、6.92(2H, brs)、7.27(1H, s)、8.14(1H, s)、
8.53(1H, s)、9.5~14.0(4H, brs)

・ ^{13}C -NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm :

5 29.2、32.3、102.9、103.0、107.8、109.9、113.0、115.7、120.4、120.6、
126.4、133.3、133.4、136.4(2C)、145.0、151.2、152.3、152.98、153.01、157.3、
164.2、169.4、172.6、173.6、199.2、201.0

・ 溶解性：水、ヘキサンに不溶、メタノール、DMSOに可溶

これらから SPF-3059-25 の構造式を次式と決定した。



SPF-3059-26

・ 外観：クリーム色粉末

・ 分子量：488

15 ・ 分子式： $\text{C}_{26}\text{H}_{16}\text{O}_{10}$

・ 高速電子衝撃質量スペクトル (FAB-MS) m/z (positive) :
489 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

・ 高速電子衝撃質量スペクトル (FAB-MS) m/z (negative) :
487 ($\text{M}-\text{H}$)⁻

20 ・ 高分解能高速電子衝撃質量スペクトル (HRFAB-MS) m/z ($\text{M}+\text{H}$)⁺
:

実測値：489.0823

計算値：489.0822 ($\text{C}_{26}\text{H}_{17}\text{O}_{10}$)

・ 紫外可視吸収スペクトル λ_{max} (メタノール中) nm (ϵ) :

212(31,500)、235(30,900)、284(23,900)、324(19,500)

・赤外吸収スペクトル ν_{\max} (KBr) cm^{-1} :

3454、1694、1625、1517、1471、1293

・ ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ ppm :

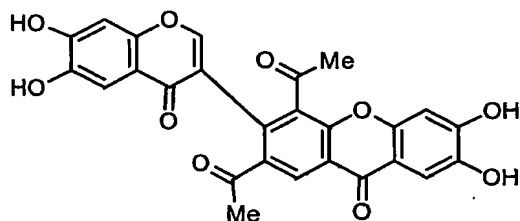
5 2.53(3H, s)、2.54(3H, s)、6.91(1H, s)、6.92(1H, s)、7.27(1H, s)、7.47(1H, s)、
8.11(1H, s)、8.57(1H, s)

・ ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) δ ppm :

29.1、32.2、102.9、103.0、107.9、108.5、113.3、115.7、119.8、120.7、
126.3、132.7、133.5、135.8、144.6、145.0、150.8、151.1、152.5、152.9(2C)、
10 154.7、173.3、173.6、199.1、201.2

・溶解性：水、ヘキサンに不溶、メタノール、DMSOに可溶

これらから SPF-3059-26 の構造式を次式と決定した。



15 SPF-3059-27

・外観：黄色粉末

・分子量：642

・分子式： $\text{C}_{33}\text{H}_{22}\text{O}_{14}$

・高速電子衝撃質量スペクトル (FAB-MS) m/z (positive) :

20 643 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

・高速電子衝撃質量スペクトル (FAB-MS) m/z (negative) :

641 ($\text{M}-\text{H}$)⁻

・高分解能高速電子衝撃質量スペクトル (HRFAB-MS) m/z ($\text{M}+\text{H}$)⁺

:

実測値：643.1088

計算値：643.1089 ($C_{33}H_{23}O_{14}$)

・紫外可視吸収スペクトル λ_{max} (メタノール中) nm (ϵ) :

213(46,100)、246(46,600)、287(31,700)、354(19,900)

5 ・赤外吸収スペクトル ν_{max} (KBr) cm^{-1} :

3400、1694、1640、1604、1468、1290

・ 1H -NMR (DMSO- d_6) δ ppm :

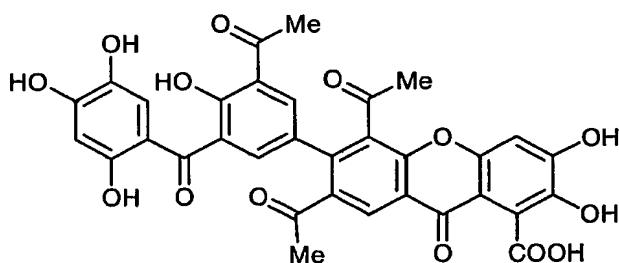
2.41(3H, s)、2.45(3H, s)、2.67(3H, s)、6.34(1H, s)、6.63(1H, s)、6.90(1H, s)、
7.48(1H, d, 2.1)、7.97(1H, d, 2.1)、8.49(1H, s)、11.9(1H, brs)、12.5(1H, brs)

10 ・ ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) δ ppm :

27.4、30.2、32.7、102.3、102.8、109.8、111.8、117.4、119.6、119.7、120.3、
126.7、127.5、128.4、133.0、133.4、135.1、135.8、138.6、139.9、141.3、150.5、
151.7、154.6、155.8、157.5、158.3、167.5、172.5、196.3、200.0、201.6、205.3

・溶解性：水、ヘキサンに不溶、メタノール、DMSOに可溶

15 これらからSPF-3059-27の構造式を次式と決定した。



SPF-3059-28

20 ・外観：クリーム色粉末

・分子量：532

・分子式： $C_{27}H_{16}O_{12}$

・高速電子衝撃質量スペクトル (FAB-MS) m/z (positive) :

5 3 3 (M+H)⁺

・高速電子衝撃質量スペクトル (FAB-MS) m/z (negative) :

5 3 1 (M-H)⁻

・高分解能高速電子衝撃質量スペクトル (HRFAB-MS) m/z (M+H)⁺

5 :

実測値 : 5 3 3 . 0 7 3 5

計算値 : 5 3 3 . 0 7 2 1 (C₂₇H₁₇O₁₂)

・紫外可視吸収スペクトル λ_{max} (メタノール中) nm (ε) :

217(35,300)、236(34,100)、309(26,100)

10 ・赤外吸収スペクトル ν_{max} (KBr) cm⁻¹ :

3502、3096、1690、1598、1503、1434、1303

・¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm :

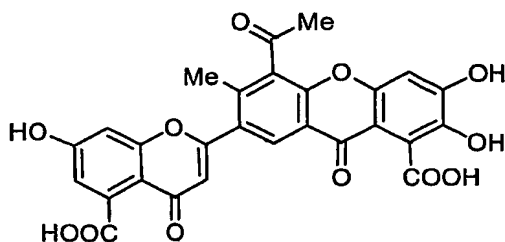
2.39(3H, s)、2.71(3H, s)、6.52(1H, s)、6.85(1H, d, 2.1)、6.92(1H, d, 2.1)、
6.98(1H, d, 2.1)、8.25(1H, s)、9.5~13.5(5H, brs)

15 ・¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ ppm :

17.3、32.4、102.3、103.3、110.0、112.1、112.3、113.4、118.8、120.6、
127.6、128.9、132.1、136.1、138.8、140.9、150.2、152.0、154.1、157.8、162.2、
162.6、167.5、169.2、172.6、175.3、202.7

・溶解性 : 水、ヘキサンに不溶、メタノール、DMSOに可溶

20 これらから SPF-3059-28 の構造式を次式と決定した。



SPF-3059-29

- ・ 外観：クリーム色粉末
- ・ 分子量：548
- ・ 分子式： $C_{28}H_{20}O_{12}$
- ・ 高速電子衝撃質量スペクトル (FAB-MS) m/z (positive) :
5 549 (M+H)⁺
- ・ 高速電子衝撃質量スペクトル (FAB-MS) m/z (negative) :
5 547 (M-H)⁻
- ・ 高分解能高速電子衝撃質量スペクトル (HRFAB-MS) m/z (M+H)⁺ :

10 実測値：549.1027

計算値：549.1034 ($C_{28}H_{21}O_{12}$)

- ・ 紫外可視吸収スペクトル λ_{max} (メタノール中) nm (ϵ) :

226(48,900)、316(26,200)、352sh(17,400)

- ・ 赤外吸収スペクトル ν_{max} (KBr) cm^{-1} :

15 3388、1687、1662、1626、1469、1296

- ・ 1H -NMR (DMSO- d_6) δ ppm :

2.23(3H, s)、2.72(3H, s)、3.11(3H, s)、3.98(2H, brs)、6.89(1H, s)、6.93(1H, s)、
7.44(1H, s)、8.27(1H, s)、9.00~13.00(5H, brs)

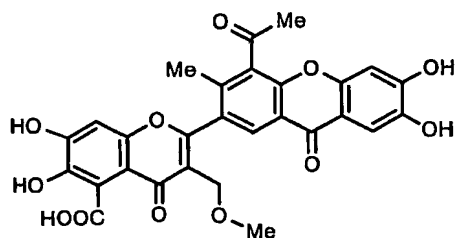
- ・ ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) δ ppm :

20 16.8、32.4、57.8、64.4、102.3、103.1、108.6、112.0、113.5、118.46、
118.48、119.1、127.7、128.1、131.8、138.9、141.8、144.3、150.6、150.7、151.9、
152.6、154.2、162.1、167.8、173.5、174.6、202.7

- ・ 溶解性：水、ヘキサンに不溶、メタノール、DMSOに可溶

これらからSPF-3059-29の構造式を次式と決定した。

25



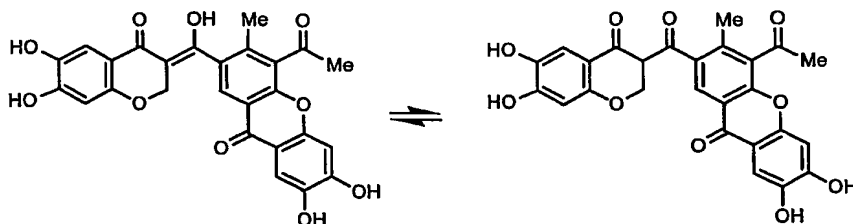
S P F - 3 0 5 9 - 3 0

- ・ 外観：クリーム色粉末
- 5 ・ 分子量：490
- ・ 分子式： $C_{26}H_{18}O_{10}$
- ・ 高速電子衝撃質量スペクトル (FAB-MS) m/z (positive) :
491 ($M+H$)⁺
- ・ 高速電子衝撃質量スペクトル (FAB-MS) m/z (negative) :
10 489 ($M-H$)⁻
- ・ 高分解能高速電子衝撃質量スペクトル (HRFAB-MS) m/z ($M+H$)⁺
:
- 実測値：491.0966
- 計算値：491.0979 ($C_{26}H_{19}O_{10}$)
- 15 ・ 紫外可視吸収スペクトル λ_{max} (メタノール中) nm (ϵ) :
206(36,000)、240(32,700)、315(26,500)、372(17,900)
- ・ 赤外吸収スペクトル ν_{max} (KBr) cm^{-1} :
3396、1704、1618、1518、1479、1294
- ・ 1H -NMR (DMSO- d_6) δ ppm :
20 2.28、2.30、2.67、2.69、4.62、4.66、4.70、4.96、6.32、6.36、6.90、6.91、
7.03、7.17、7.43、7.98、8.54、9.20~10.80
- ・ ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) δ ppm :
16.5、17.0、32.3、32.4、56.2、65.9、68.3、103.0、103.2、103.8、108.6、

110.4、111.8、113.4、118.6、125.6、127.5、129.5、132.1、132.6、134.4、137.9、
138.8、141.2、141.5、144.3、150.6、152.0、152.5、154.3、154.6、154.9、155.8、
156.6、172.6、173.4、183.5、187.2、199.3、202.7、202.9

・溶解性：水、ヘキサンに不溶、メタノール、DMSOに可溶

5 これらからSPF-3059-30の構造式を次式と決定した（互変異性体）。



SPF-3059-34

- 10 ・外観：黄色粉末
- ・分子量：550
- ・分子式： $C_{27}H_{18}O_{13}$
- ・高速電子衝撃質量スペクトル（FAB-MS） m/z （positive）：
551（ $M+H$ ）⁺
- 15 ・高速電子衝撃質量スペクトル（FAB-MS） m/z （negative）：
549（ $M-H$ ）⁻
- ・高分解能高速電子衝撃質量スペクトル（HRFAB-MS） m/z （ $M+H$ ）⁺：
実測値：551.0846
- 20 計算値：551.0826（ $C_{27}H_{19}O_{13}$ ）
- ・紫外可視吸収スペクトル λ_{max} （メタノール中）nm（ ϵ ）：
211(35,600)、240(31,100)、283(24,100)、349(14,500)
- ・¹H-NMR（DMSO-d₆） δ ppm：
2.18(3H, s)、2.66(3H, s)、4.39(1H, d, 11.9)、4.64(1H, d, 11.9)、6.37(1H, s)、

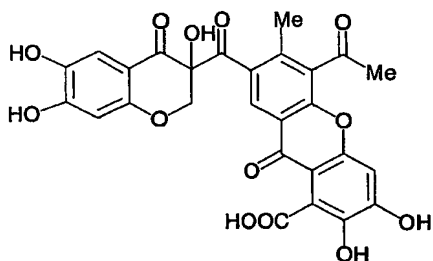
6.84 (1H, s)、7.09 (1H, s)、8.47 (1H, brs)

・ ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) δ ppm :

16.8、32.4、72.5、80.0、102.1、103.0、109.5、110.6、111.1、117.7、120.0、
126.5、131.8、133.6、138.6、141.4、141.5、150.5、151.7、154.9、155.0、156.2、
5 167.7、172.6、188.5、202.8、204.0

・溶解性：水、ヘキサンに不溶、メタノール、DMSOに可溶

これらからSPF-3059-34の構造式を次式と決定した。



10 SPF-3059-35

・外観：クリーム色粉末

・分子量：546

・分子式： $\text{C}_{28}\text{H}_{18}\text{O}_{12}$

・高速電子衝撃質量スペクトル (FAB-MS) m/z (positive) :

15 547 ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$

・高速電子衝撃質量スペクトル (FAB-MS) m/z (negative) :

545 ($\text{M}-\text{H}$) $^{-}$

・高分解能高速電子衝撃質量スペクトル (HRFAB-MS) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$

:

20 実測値：547.0911

計算値：547.0877 ($\text{C}_{28}\text{H}_{19}\text{O}_{12}$)

・紫外可視吸収スペクトル λ_{max} (メタノール中) nm (ϵ) :

216 (38,600)、237 (37,300)、307 (30,100)、356sh (8,800)

・赤外吸収スペクトル ν_{\max} (KBr) cm^{-1} :

3460、3076、1734、1699、1629、1466、1302

・ ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ ppm :

2.39 (3H, s)、2.71 (3H, s)、3.82 (3H, s)、6.49 (1H, s)、6.86 (1H, d, 2.1)、

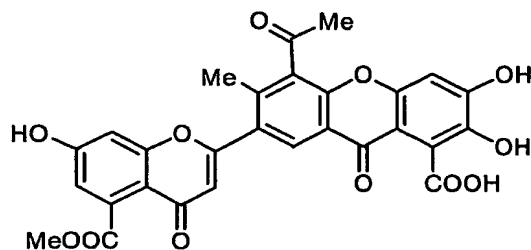
5 6.92 (1H, s)、7.01 (1H, d, 2.1)、8.25 (1H, s)、9.5~13.5 (4H, brs)

・ ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) δ ppm :

17.3、32.4、52.5、102.3、103.8、110.0、112.1、112.8、113.5、118.8、120.6、
127.7、129.0、132.1、134.3、138.8、140.9、150.3、152.1、154.1、157.7、162.2、
162.8、167.5、168.6、172.6、175.1、202.7

10 ・溶解性：水、ヘキサンに不溶、メタノール、DMSOに可溶

これらから SPF-3059-35 の構造式を次式と決定した。



15 SPF-3059-36

・外観：クリーム色粉末

・分子量：598

・分子式： $\text{C}_{32}\text{H}_{22}\text{O}_{12}$

・高速電子衝撃質量スペクトル (FAB-MS) m/z (positive) :

20 599 (M+H) $^{+}$

・高速電子衝撃質量スペクトル (FAB-MS) m/z (negative) :

597 (M-H) $^{-}$

・高分解能高速電子衝撃質量スペクトル (HRFAB-MS) m/z (M+H) $^{+}$

:

実測値 : 599.1198

計算値 : 599.1190 ($C_{32}H_{23}O_{12}$)

・紫外可視吸収スペクトル λ_{max} (メタノール中) nm (ϵ) :

5 213(46,300)、246(48,700)、287(33,200)、360(20,000)

・ 1H -NMR (DMSO- d_6) δ ppm :

2.41(3H, s)、2.45(3H, s)、2.66(3H, s)、6.34(1H, s)、6.63(1H, s)、6.90(1H, s)、
7.46(1H, d, 2.0)、7.46(1H, s)、7.95(1H, d, 2.0)、8.52(1H, s)

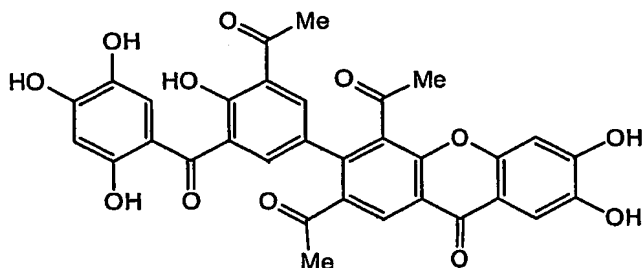
・ ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) δ ppm :

10 27.3、30.2、32.7、102.8、103.1、108.6、111.7、113.4、117.3、119.6(2C)、
126.7、127.5、128.5、133.2、133.4、135.1、135.6、138.6、139.7、144.6、150.8、
152.1、154.6、155.9、157.5、158.4、173.3、196.3、200.0、201.6、205.2

・溶解性 : 水、ヘキサンに不溶、メタノール、DMSOに可溶

これらから SPF-3059-36 の構造式を次式と決定した。

15



SPF-3059-37

・外観 : 黄色粉末

20

・分子量 : 806

・分子式 : $C_{41}H_{26}O_{18}$

・高速電子衝撃質量スペクトル (FAB-MS) m/z (positive) :

807 ($M+H$)⁺

・高速電子衝撃質量スペクトル (FAB-MS) m/z (negative) :

805 (M-H)⁻

・高分解能高速電子衝撃質量スペクトル (HRFAB-MS) m/z (M-H)⁻

:

5 実測値 : 807.1197

計算値 : 807.1198 (C₄₁H₂₇O₁₈)

・紫外可視吸収スペクトル λ_{max} (メタノール中) nm (ϵ) :

219(68,900)、323(30,700)、349(30,600)

・¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm :

10 2.08(3H, s)、2.20(3H, s)、2.53(3H, s)、3.42(1H, d, 15.6)、3.56(1H, d, 15.6)、

4.64(1H, d, 13.4)、4.71(1H, d, 13.4)、6.27(1H, s)、6.83(1H, s)、6.84(1H, s)、

6.88(1H, s)、8.15(1H, s)、9.0~13.0(8H, brs)

・¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ ppm :

16.6、17.7、20.0、32.0、62.3、102.1、102.25、103.8、106.0、108.4、108.7、

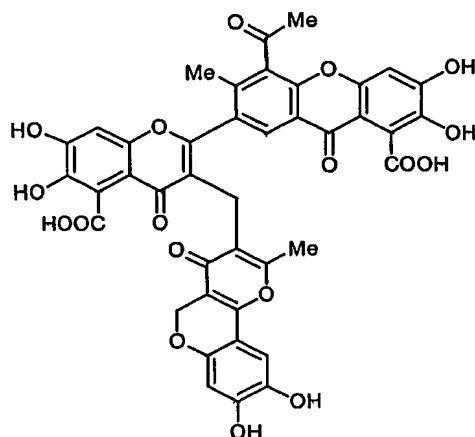
15 109.9、111.55、118.56、119.2、119.6、120.4、121.7、127.9、129.13、131.1、

139.5、140.6、141.00、141.7、150.1、150.23、150.46、150.51、151.6、152.3、

154.09、154.17、158.7、161.1、167.7、168.0、172.5、173.2、175.1、202.2

・溶解性 : 水、ヘキサンに不溶、メタノール、DMSOに可溶

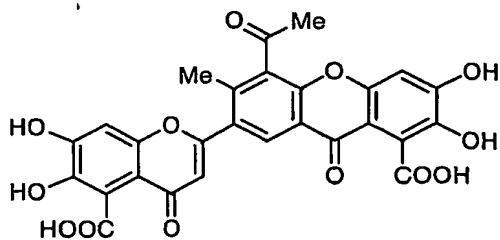
これらからSPF-3059-37の構造式を次式と決定した。



20

SPF-3059-39

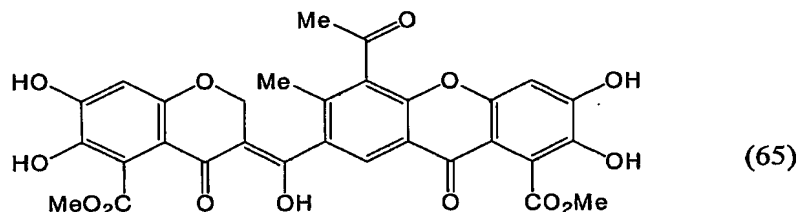
- ・外観：黄色粉末
- ・分子量：548
- 5 ・分子式： $C_{27}H_{16}O_{13}$
- ・高速電子衝撃質量スペクトル (FAB-MS) m/z (positive) :
549 (M+H)⁺
- ・高速電子衝撃質量スペクトル (FAB-MS) m/z (negative) :
547 (M-H)⁻
- 10 ・紫外可視吸収スペクトル λ_{max} (メタノール中) nm (ϵ) :
223(40,000)、319(23,900)、349(20,100)
- ・ 1H -NMR (DMSO- d_6) δ ppm :
2.37(3H, s)、2.71(3H, s)、6.47(3H, s)、6.91(1H, s)、6.98(1H, s)、8.22(1H, s)、
9.0~13.0(6H, brs)
- 15 ・ ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) δ ppm :
17.3、32.4、102.3、102.7、109.9、111.49、112.4、118.64、118.8、120.5、
127.5、129.12、132.1、138.8、140.96、142.5、150.29、151.1、152.0、152.6、
154.24、162.1、167.5、167.9、172.6、175.5、202.7
- ・溶解性：水、ヘキサンに不溶、メタノール、DMSOに可溶
- 20 これらから SPF-3059-39 の構造式を次式と決定した。



実施例 1

5-アセチル-7-[(6,7-ジヒドロキシ-5-メトキシカルボニル-4-オキソ-2H-1-ベンゾピラン-3(4H)-イリデン)ヒドロキシメチル]-2,3-ジヒドロキシ-6-メチル-9-オキソ-9H-キサンテン-1-カルボン酸メチルエステル (65)

- 5 ペニシリウム・エスピー (Penicillium sp.) SPF-3059株の培養物より単離・精製して得た5-アセチル-7-[(5-カルボキシ-6,7-ジヒドロキシ-4-オキソ-2H-1-ベンゾピラン-3(4H)-イリデン)ヒドロキシメチル]-2,3-ジヒドロキシ-6-メチル-9-オキソ-9H-キサンテン-1-カルボン酸およびその互変異性体との混合物 (SPF-3059-1) (50.0 mg, 86 μ mol) を、予め減圧下脱気した後にアルゴン置換しておいたメタノール15 mlに溶解し、減圧下脱気してアルゴン置換した。氷冷下、トリメチルシリルジアゾメタンのヘキサン溶液 (2.0 M) を、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) で反応をモニターしながら滴下した。HPLCで原料の焼失を確認した後、氷冷下で更に1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、58.0 mgの目的物 (65) を主成分とする黄色粉末として得た。



LC-MS m/z 607 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 7.93 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.57 (br. s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), and 2.30 (s, 3H).

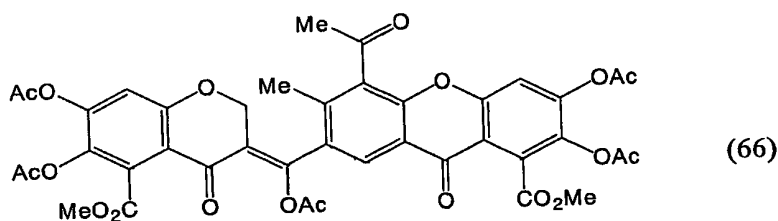
20

実施例 2

5-アセチル-7-[(6,7-ジアセトキシ-5-メトキシカルボニル-4-オキソ-2H-1-ベンゾピラン-3(4H)-イリデン)アセトキシメチル]-2,3-ジアセトキシ-6-メチル-9-オキソ-9H-キサンテン-1-カル

ボン酸メチルエステル (66)

実施例1で得た5-アセチル-7-[(6,7-ジヒドロキシ-5-メトキシカルボニル-4-オキソ-2H-1-ベンゾピラン-3(4H)-イリデン)ヒドロキシメチル]-2,3-ジヒドロキシ-6-メチル-9-オキソ-9H-キサンテン-1-カルボン酸メチルエステル(65)(7.3mg, 12.0 μ mol)を、予め減圧下脱気した後にアルゴン置換しておいたジクロロメタン4.0mlに懸濁し、減圧下脱気してアルゴン置換した。氷冷下、ピリジン(0.1ml)を滴下し、次いで無水酢酸(50 μ l)を滴下した。氷冷下で1時間攪拌した後、更に室温にて20時間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水(20ml)中に注ぎ、クロロホルム(50ml)で抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(1.8cm ϕ ×10cm)に付し、メタノールを1%含むクロロホルムで溶出して精製して、6.1mgの目的物(66)を薄黄色粉末として得た。



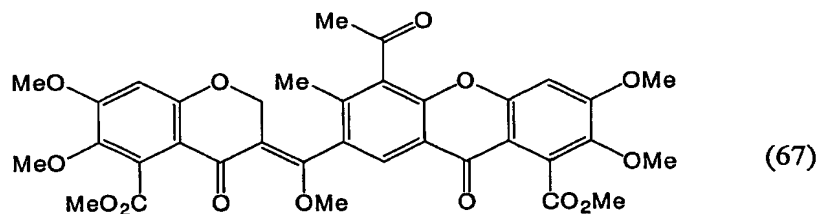
LC-MS m/z 817 ($M+H$)⁺, 839 ($M+Na$)⁺

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 8.15 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.18 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 2.70-2.20 (m, 21H).

20 実施例3

5-アセチル-7-[(6,7-ジメトキシ-5-メトキシカルボニル-4-オキソ-2H-1-ベンゾピラン-3(4H)-イリデン)メトキシメチル]-2,3-ジメトキシ-6-メチル-9-オキソ-9H-キサンテン-1-カルボン酸メチルエステル(67)

ペニシリウム・エスピー (Penicillium sp.) SPF-3059 株の培養物より単離・精製して得た 5-アセチル-7-[(5-カルボキシ-6,7-ジヒドロキシ-4-オキソ-2H-1-ベンゾピラン-3(4H)-イリデン)ヒドロキシメチル]-2,3-ジヒドロキシ-6-メチル-9-オキソ-9H-キサントレン-1-カルボン酸およびその互変異性体との混合物 (SPF-3059-1) (30.0 mg, 51.9 μ mol) を、予め減圧下脱気した後に窒素置換しておいたジメチルホルムアミド (DMF) 5.0 ml に溶解し、減圧下脱気して窒素置換した。氷冷下、無水炭酸カリウム (288 mg、顆粒状) を加え、攪拌下ジメチル硫酸 (100 μ l) を約 5 分間かけて滴下した。氷冷下で 1 時間攪拌した後、更に室温にて 17 時間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水 (30 ml) 中に注ぎ、酢酸エチル (50 ml) で抽出した。有機層を分離し、飽和食塩水 (20 ml) で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1.8 cm ϕ \times 15 cm) に付し、クロロホルムで溶出して精製して、23.3 mg の目的物 (67) を薄黄色粉末として得た。



LC-MS m/z 677 ($M+H$)⁺

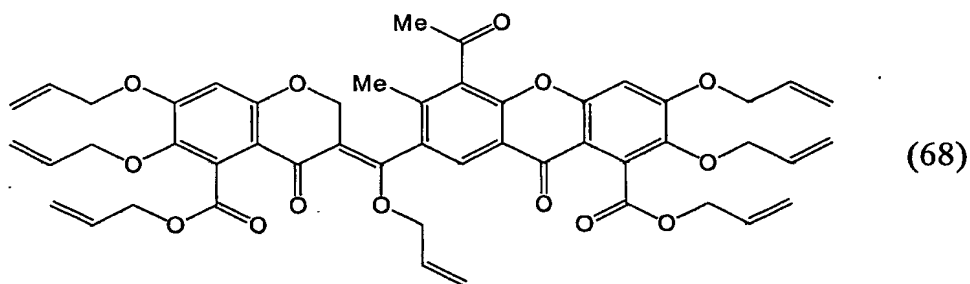
¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.94 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.25 (d, 1H, J = 13 Hz), 5.05 (d, 1H, J = 13 Hz), 3.96 (s, 6H), 3.82 (s, 6H), 3.69 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), and 2.18 (s, 3H).

実施例 4

5-アセチル-7-[(5-アリルオキシカルボニル-6,7-ジアリルオキシ

−4−オキソ−2H−1−ベンゾピラン−3(4H)−イリデン) アリルオキシ
メチル] −2, 3−ジアリルオキシ−6−メチル−9−オキソ−9H−キサント
ン−1−カルボン酸アリルエステル (68)

- ペニシリウム・エスピー (Penicillium sp.) S P F − 3 0 5 9 株の培養物より単離
5 ・精製して得た5−アセチル−7−[(5−カルボキシ−6, 7−ジヒドロキシ−
4−オキソ−2H−1−ベンゾピラン−3(4H)−イリデン) ヒドロキシメチ
ル] −2, 3−ジヒドロキシ−6−メチル−9−オキソ−9H−キサント
ン−1−カルボン酸およびその互変異性体との混合物 (S P F − 3 0 5 9 − 1) (5.
0 mg, 8.6 μmol) を、予め減圧下脱気した後に窒素置換しておいたジメ
10 チルホルムアミド (DMF) 1.5 ml に溶解し、減圧下脱気して窒素置換した。
氷冷下、炭酸カリウム (72 mg, 顆粒状) を加え、攪拌下、ヨウ化アリル (2
0 μl) を滴下した。氷冷下で1時間攪拌した後、更に室温にて21時間攪拌し
た。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水 (20 ml) 中に注ぎ、酢酸エチル (5
0 ml) で抽出した。有機層を分離し、飽和食塩水 (20 ml) で洗浄した後、
15 無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリ
カゲルカラムクロマトグラフィー (1.8 cm φ × 10 cm) に付し、クロロ
ホルムで溶出して精製して、5.8 mgの目的物 (68) を薄黄色粉末として得
た。

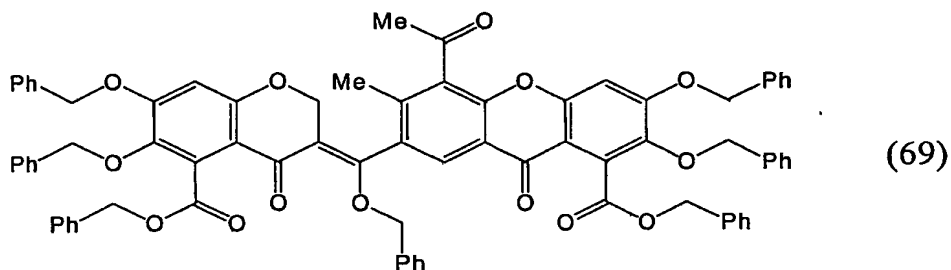


- 20 LC-MS m/z 859 ($M+H$)⁺, 881 ($M+Na$)⁺
¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.08 (s, 1H), 6.86 (s, 1H),
6.43 (s, 1H), 6.15–5.60 (m, 7H), 5.50–4.30 (m, 30H), 2.59 (s, 3H) and 2.02 (s,
3H).

実施例 5

5-アセチル-7-[(5-ベンジルオキシカルボニル-6,7-ジベンジルオキシ-4-オキソ-2H-1-ベンゾピラン-3(4H)-イリデン)ベンジルオキシメチル]-2,3-ジベンジルオキシ-6-メチル-9-オキソ-9H-キサンテン-1-カルボン酸ベンジルエステル (69)

ペニシリウム・エスピー (Penicillium sp.) SPF-3059 株の培養物より単離・精製して得た 5-アセチル-7-[(5-カルボキシ-6,7-ジヒドロキシ-4-オキソ-2H-1-ベンゾピラン-3(4H)-イリデン)ヒドロキシメチル]-2,3-ジヒドロキシ-6-メチル-9-オキソ-9H-キサンテン-1-カルボン酸およびその互変異性体との混合物 (SPF-3059-1) (5.0 mg, 8.6 μ mol) を、予め減圧下脱気した後に窒素置換しておいたジメチルホルムアミド (DMF) 1.5 ml に溶解し、減圧下脱気して窒素置換した。氷冷下、炭酸カリウム (72 mg, 顆粒状) およびヨウ化テトラブチルアンモニウム (32 mg) を加え、攪拌下臭化ベンジル (26 μ l) を滴下した。氷冷下で 1 時間攪拌した後、更に室温にて 20 時間攪拌した。反応混合物を飽和重曹水 (30 ml) 中に注ぎ、酢酸エチル (50 ml) で抽出した。有機層を分離し、飽和塩化アンモニウム水 (20 ml)、次いで飽和食塩水 (20 ml) で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1.8 cm ϕ \times 10 cm) に付し、クロロホルムで溶出して精製して、6.6 mg の目的物 (69) を薄黄色粉末として得た。



FD-MS m/z 1208 (M^+)

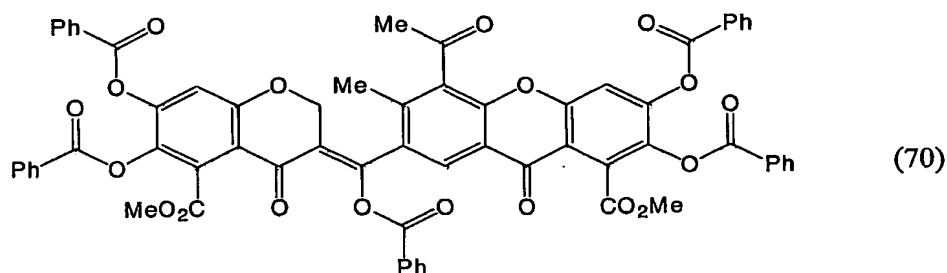
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.08 (s, 1H), 7.45-6.95 (m, 36H), 6.44 (s, 1H), 5.20-4.60 (m, 14H), 4.07 (1H, d, $J = 12$ Hz), 3.74 (1H, d, $J = 12$ Hz), 2.43 (s, 3H) and 1.87 (s, 3H).

5

実施例 6

5-アセチル-7-[(6, 7-ジベンゾイルオキシ-5-メトキシカルボニル-4-オキソ-2H-1-ベンゾピラン-3(4H)-イリデン)ベンゾイルオキシメチル]-2, 3-ジベンゾイルオキシ-6-メチル-9-オキソ-9H-キサンテン-1-カルボン酸メチルエステル (70)

実施例 1 で得た 5-アセチル-7-[(6, 7-ジヒドロキシ-5-メトキシカルボニル-4-オキソ-2H-1-ベンゾピラン-3(4H)-イリデン)ヒドロキシメチル]-2, 3-ジヒドロキシ-6-メチル-9-オキソ-9H-キサンテン-1-カルボン酸メチルエステル (65) (6.0 mg, 9.9 μmol) を、予め減圧下脱気した後にアルゴン置換しておいたジクロロメタン 4.0 ml に懸濁し、減圧下脱気してアルゴン置換した。氷冷下、ピリジン (80 μl) を滴下し、次いで塩化ベンゾイル (29 μl) を滴下した。氷冷下で 1 時間攪拌した後、更に室温にて 20 時間攪拌した。反応混合物を飽和重曹水 (20 ml) 中に注ぎ、クロロホルム (50 ml) で抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1.8 cm ϕ \times 10 cm) に付し、クロロホルムで溶出して精製して、8.7 mg の目的物 (70) を薄黄色粉末として得た。



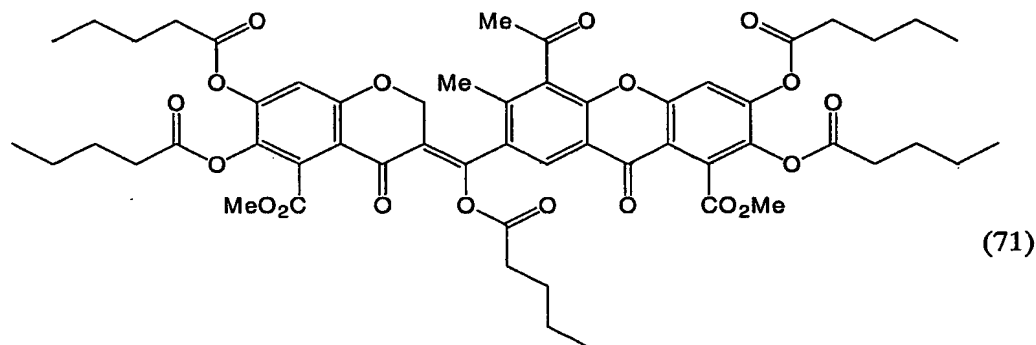
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.25-7.95 (m, 11H), 7.70-7.29 (m, 17H), 5.35 (brs, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 2.71 (s, 3H) and 2.38 (s, 3H).

5 実施例 7

実施例 6 と同様の方法により、以下の化合物 (71)、(72)、(73) および (74) を合成した。

5-アセチル-7-[(6,7-ジパレリルオキシ-5-メトキシカルボニル-4-オキソ-2H-1-ベンゾピラン-3(4H)-イリデン)パレリルオキシメチル]-2,3-ジパレリルオキシ-6-メチル-9-オキソ-9H-キサンテン-1-カルボン酸メチルエステル (71)

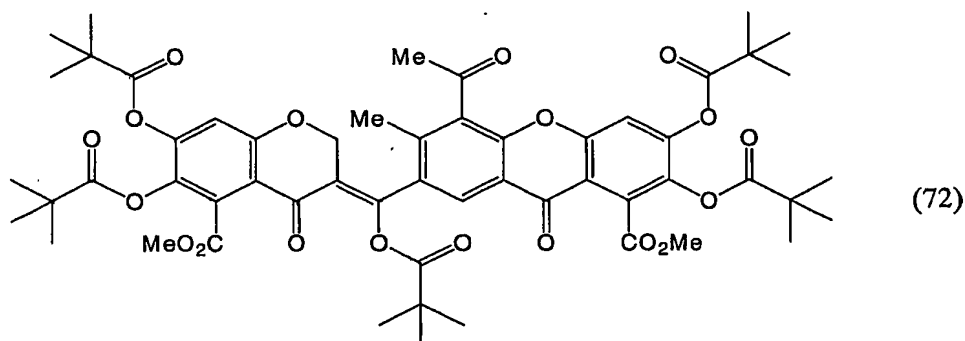
薄黄色油状物質。得量 4.3 mg。



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.22 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.22 (br.s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 2.70-2.40 (m, 16H), 1.75-1.35 (m, 20H) and 0.97 (t, 15H, $J = 7.4$ Hz).

5-アセチル-7-[(6,7-ジピバロイルオキシ-5-メトキシカルボニル-4-オキソ-2H-1-ベンゾピラン-3(4H)-イリデン)ピバロイルオキシメチル]-2,3-ジピバロイルオキシ-6-メチル-9-オキソ-9H-キサンテン-1-カルボン酸メチルエステル (72)

薄黄色粉末。得量 6.8 mg。

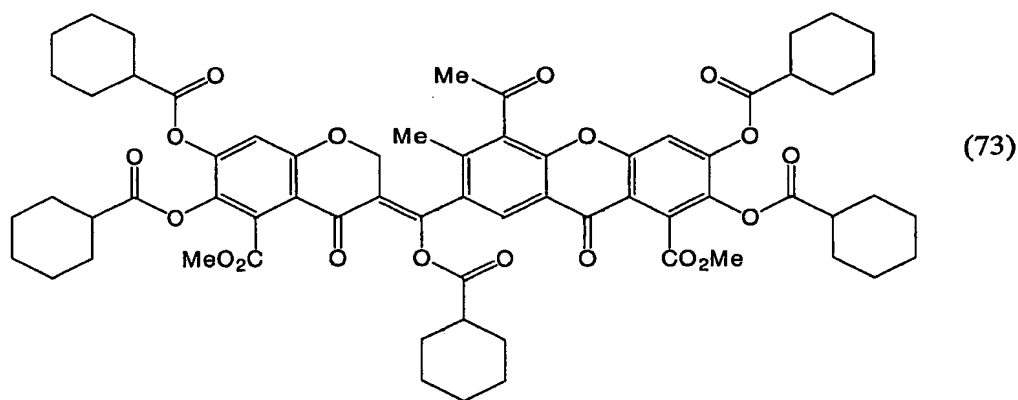


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.13 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 5.19 (d, 1H, $J = 13.9$ Hz), 5.07 (d, 1H, $J = 13.9$ Hz), 3.99 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.31 (s, 3H) and 1.24 (br. s, 45H).

5

5-アセチル-7-[(6,7-ジシクロヘキシルカルボニルオキシ-5-メトキシカルボニル-4-オキソ-2H-1-ベンゾピラン-3(4H)-イリデン)シクロヘキシルカルボニルオキシメチル]-2,3-ジシクロヘキシルカルボニルオキシ-6-メチル-9-オキソ-9H-キサンテン-1-カルボン酸メチルエステル (73)

薄黄色油状物質。得量 6.0 mg。

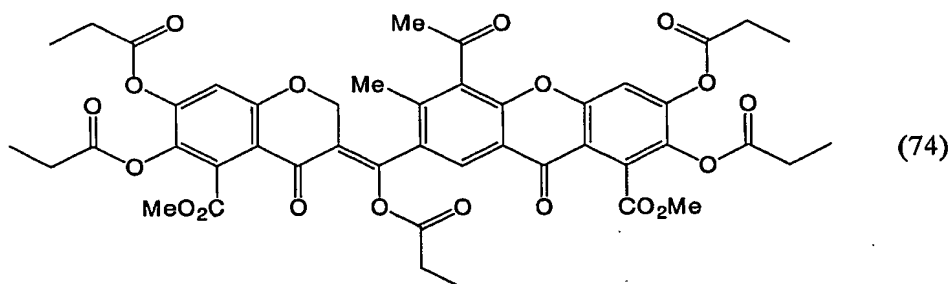


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.12 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.15 (d, 1H, $J = 14$ Hz), 5.05 (d, 1H, $J = 14$ Hz), 3.99 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.45-2.25 (m, 8H) and 2.00-1.15 (m, 50H).

15

5-アセチル-7-[(6, 7-ジプロピオニルオキシ-5-メトキシカルボニル-4-オキソ-2H-1-ベンゾピラン-3(4H)-イリデン) プロピオニルオキシメチル]-2, 3-ジプロピオニルオキシ-6-メチル-9-オキソ-9H-キサントン-1-カルボン酸メチルエステル (74)

5 薄黄色粉末。得量 4.1 mg。



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.14 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.20 (d, 1H, $J = 14$ Hz), 5.10 (d, 1H, $J = 14$ Hz), 4.01 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.70-2.45 (m, 13H), 2.31 (s, 3H), and 1.35-1.15 (m, 15H).

10

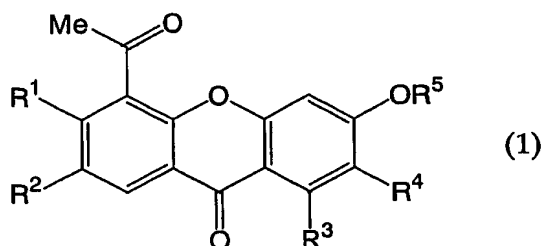
産業上の利用可能性

本発明のキサントン誘導体は、セマフォリンの有する成長円錐退縮活性を有しており、従って、末梢あるいは中枢における神経再生促進作用を有し、各種神経障害性疾患・神経変性疾患に対する予防剤や治療剤として有利に用いることができる。

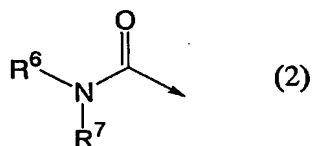
15

請求の範囲

1. 一般式 (1)



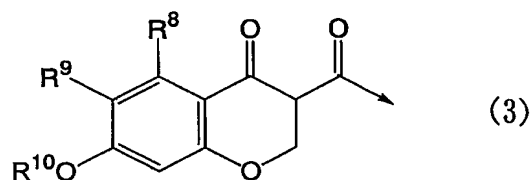
〔式中、 R^3 は水素原子、カルボキシ基、 C_1-C_6 アルコキシカルボニル基、置換
 C_1-C_6 アルコキシカルボニル基、 C_3-C_7 シクロアルキルオキシカルボニル基、 C_2-C_6 アルケニルオキシカルボニル基、置換 C_2-C_6 アルケニルオキシカルボニル基、
 C_2-C_6 アルキニルオキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、置換アリール
 オキシカルボニル基、トリ (C_1-C_6 アルキル/フェニル) シリルオキシカルボニル
 基又は一般式 (2)



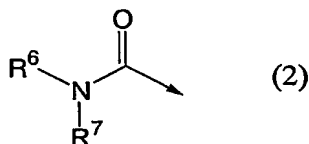
(式中、 R^6 および R^7 はそれぞれ、水素原子、 C_1-C_6 アルキル基、置換 C_1-C_6 ア
 ルキル基、 C_3-C_7 シクロアルキル基、アリール基または置換アリール基を表すか、
 あるいは R^6 および R^7 は一緒になって C_3-C_7 アルキレン基またはヘテロ原子を含む
 アルキレン基を表す。) で表される基を表し、 R^4 は水素原子、水酸基、 C_2-C_7 ア
 ルカノイルオキシ基、置換 C_2-C_7 アルカノイルオキシ基、 C_4-C_8 シクロアルキル
 カルボニルオキシ基、アロイルオキシ基、置換アロイルオキシ基、 C_1-C_6 アルコキ
 シ基、置換 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_3-C_7 シクロアルコキシ基、 C_2-C_6 アルケニ
 ルオキシ基、置換 C_2-C_6 アルケニルオキシ基、 C_2-C_6 アルキニルオキシ基、アリ
 ールオキシ基、置換アリールオキシ基又はトリ (C_1-C_6 アルキル/フェニル) シリ
 ルオキシ基を表し、 R^5 は水素原子、 C_2-C_7 アルカノイル基、置換 C_2-C_7 アルカ
 ノイル基、 C_4-C_8 シクロアルキルカルボニル基、アロイル基、置換アロイル基、 C

$_1-C_6$ アルキル基、置換 C_1-C_6 アルキル基、 C_3-C_7 シクロアルキル基、 C_2-C_6 アルケニル基、置換 C_2-C_6 アルケニル基、 C_2-C_6 アルキニル基、アリール基、置換アリール基又はトリ (C_1-C_6 アルキル/フェニル) シリル基を表す。 R^1 及び R^2 は、下記の [I] 又は [II] のいずれか一方により表される。

- 5 [I] R^1 はメチル基を表し、 R^2 は一般式 (3)、一般式 (4)、一般式 (5) 又は一般式 (7) のいずれかで表される基を表す。

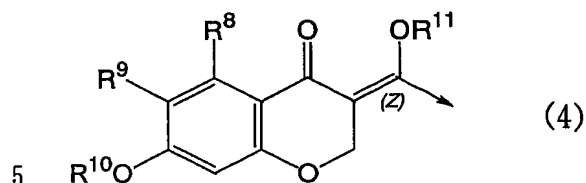


- (式中、 R^8 は水素原子、カルボキシ基、 C_1-C_6 アルコキシカルボニル基、置換 C_1-C_6 アルコキシカルボニル基、 C_3-C_7 シクロアルキルオキシカルボニル基、 C_2-C_6 アルケニルオキシカルボニル基、置換 C_2-C_6 アルケニルオキシカルボニル基、 C_2-C_6 アルキニルオキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、置換アリールオキシカルボニル基、トリ (C_1-C_6 アルキル/フェニル) シリルオキシカルボニル基又は一般式 (2)
- 10



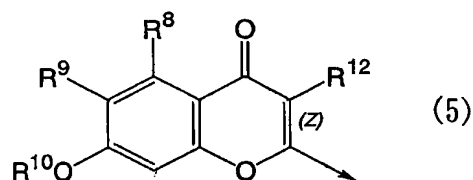
- 15 (式中、 R^6 および R^7 は前述と同義である。) で表される基を表し、 R^9 は水素原子、水酸基、 C_2-C_7 アルカノイルオキシ基、置換 C_2-C_7 アルカノイルオキシ基、 C_4-C_8 シクロアルキルカルボニルオキシ基、アロイルオキシ基、置換アロイルオキシ基、 C_1-C_6 アルコキシ基、置換 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_3-C_7 シクロアルコキシ基、 C_2-C_6 アルケニルオキシ基、置換 C_2-C_6 アルケニルオキシ基、 C_2-C_6 アルキニルオキシ基、アリールオキシ基、置換アリールオキシ基又はトリ (C_1-C_6 アルキル/フェニル) シリルオキシ基を表し、 R^{10} は水素原子、 C_2-C_7 アルカノイル基、置換 C_2-C_7 アルカノイル基、 C_4-C_8 シクロアルキルカルボニル基、アロイル基、置換
- 20

換アロイル基、 C_1-C_6 アルキル基、置換 C_1-C_6 アルキル基、 C_3-C_7 シクロアルキル基、 C_2-C_6 アルケニル基、置換 C_2-C_6 アルケニル基、 C_2-C_6 アルキニル基、アリール基、置換アリール基又はトリ (C_1-C_6 アルキル/フェニル) シリル基を表す。)

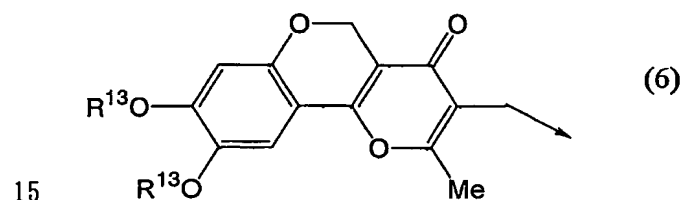


(式中、 R^8 、 R^9 及び R^{10} は前述と同義であり、 R^{11} は水素原子、 C_2-C_7 アルカノイル基、置換 C_2-C_7 アルカノイル基、 C_4-C_8 シクロアルキルカルボニル基、アロイル基、置換アロイル基、 C_1-C_6 アルキル基、置換 C_1-C_6 アルキル基、 C_3-C_7 シクロアルキル基、 C_2-C_6 アルケニル基、置換 C_2-C_6 アルケニル基、 C_2-C_6 アルキニル基、アリール基、置換アリール基又はトリ (C_1-C_6 アルキル/フェニル) シリル基を表す。)

10

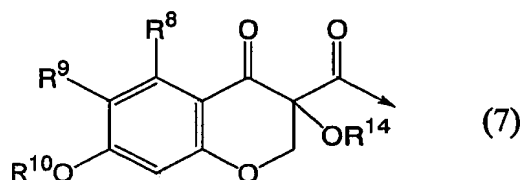


(式中、 R^8 、 R^9 及び R^{10} は前述と同義である。 R^{12} は水素原子、メトキシメチル基、又は一般式 (6)



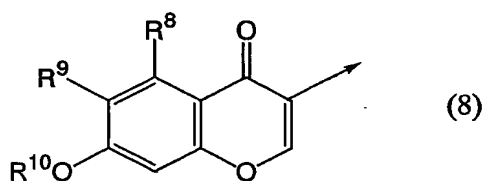
(式中、 R^{13} は水素原子、 C_2-C_7 アルカノイル基、置換 C_2-C_7 アルカノイル基、 C_4-C_8 シクロアルキルカルボニル基、アロイル基、置換アロイル基、 C_1-C_6 アルキル基、置換 C_1-C_6 アルキル基、 C_3-C_7 シクロアルキル基、 C_2-C_6 アルケニル

基、置換 C_2-C_6 アルケニル基、 C_2-C_6 アルキニル基、アリール基、置換アリール基又はトリ (C_1-C_6 アルキル/フェニル) シリル基を表す。) を表す。)

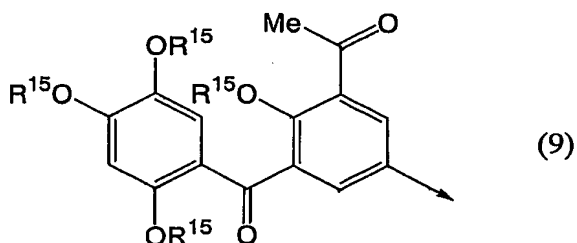


- (式中、 R^8 、 R^9 及び R^{10} は前述と同義である。 R^{14} は水素原子、 C_2-C_7 アルカノイル基、置換 C_2-C_7 アルカノイル基、 C_4-C_8 シクロアルキルカルボニル基、アロイル基、置換アロイル基、 C_1-C_6 アルキル基、置換 C_1-C_6 アルキル基、 C_3-C_7 シクロアルキル基、 C_2-C_6 アルケニル基、置換 C_2-C_6 アルケニル基、 C_2-C_6 アルキニル基、アリール基、置換アリール基又はトリ (C_1-C_6 アルキル/フェニル) シリル基を表す。)

- 10 [II] R^1 は一般式(8)又は一般式(9)で表される基を表し、 R^2 はアセチル基を表す。



(式中、 R^8 、 R^9 及び R^{10} は前述と同義である。)

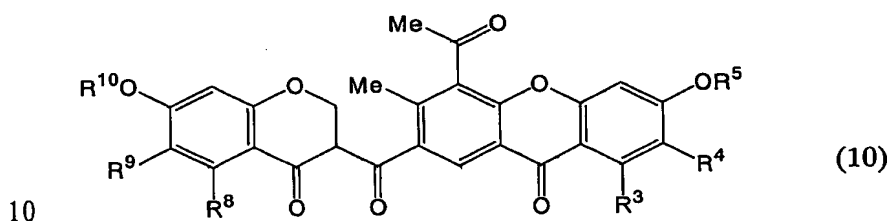


- 15 (式中、 R^{15} は水素原子、 C_2-C_7 アルカノイル基、置換 C_2-C_7 アルカノイル基、 C_4-C_8 シクロアルキルカルボニル基、アロイル基、置換アロイル基、 C_1-C_6 アルキル基、置換 C_1-C_6 アルキル基、 C_3-C_7 シクロアルキル基、 C_2-C_6 アルケニル

基、置換 C_2-C_6 アルケニル基、 C_2-C_6 アルキニル基、アリール基、置換アリール基又はトリ (C_1-C_6 アルキル/フェニル) シリル基を表す。)

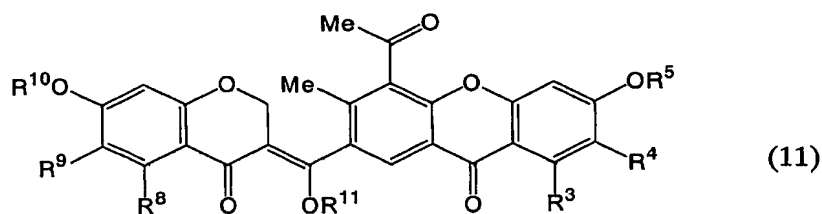
- ただし、 R^3 及び R^8 の両方が水素原子又はカルボキシ基である場合には、 R^4 または R^9 のうち少なくとも一方は水素原子でも水酸基でもないか、あるいは R^5 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{13} 、 R^{14} または R^{15} のうち少なくとも一つは水素原子ではない。また、 R^1 が一般式(8)で表される基であり、かつ、 R^2 がアセチル基であり、 R^3 および R^8 がメトキシカルボニル基であり、 R^4 および R^9 がメトキシ基であり、 R^5 および R^{10} がメチル基である化合物を除く。] で表される化合物。

2. 一般式(10)



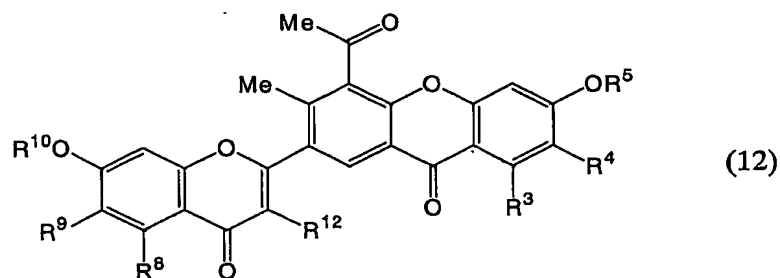
(式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^8 、 R^9 及び R^{10} は請求項1と同義である。ただし、 R^3 及び R^8 の両方が水素原子又はカルボキシ基である場合には、 R^4 または R^9 のうち少なくとも一方は水素原子でも水酸基でもないか、あるいは R^5 または R^{10} のうち少なくとも一つは水素原子ではない。) で表される化合物。

15 3. 一般式(11)



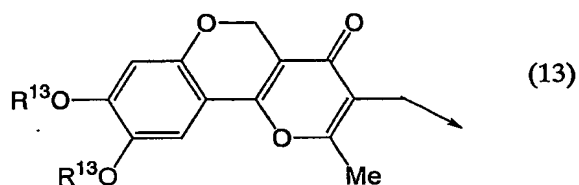
- (式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 及び R^{11} は請求項1と同義である。ただし、 R^3 及び R^8 の両方が水素原子又はカルボキシ基である場合には、 R^4 または R^9 のうち少なくとも一方は水素原子でも水酸基でもないか、あるいは R^5 、 R^{10} または R^{11} のうち少なくとも一つは水素原子ではない。) で表される化合物。

4. 一般式(12)



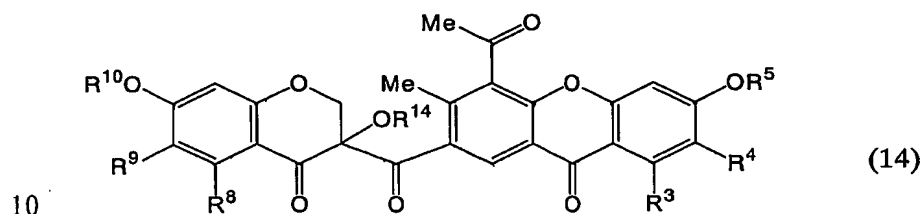
(式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^8 、 R^9 及び R^{10} は請求項1と同義である。

R^{12} は水素原子、メトキシメチル基、又は一般式(13)



- 5 (式中、 R^{13} は請求項1と同義を表す。)を表す。ただし、 R^3 及び R^8 の両方が水素原子又はカルボキシル基である場合には、 R^4 または R^9 のうち少なくとも一方は水素原子でも水酸基でもないか、あるいは R^5 、 R^{10} または R^{13} のうち少なくとも一つは水素原子ではない。)で表される化合物。

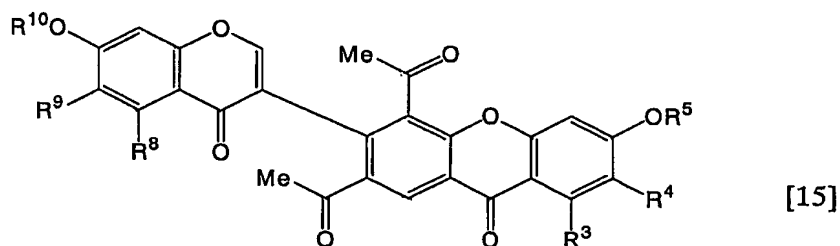
5. 一般式(14)



10

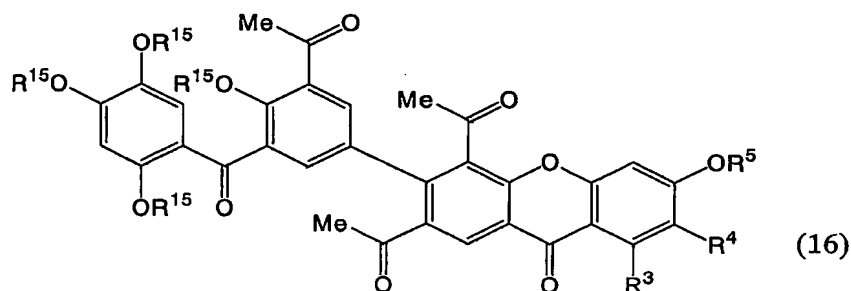
(式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 及び R^{14} は請求項1と同義である。ただし、 R^3 及び R^8 の両方が水素原子又はカルボキシル基である場合には、 R^4 または R^9 のうち少なくとも一方は水素原子でも水酸基でもないか、あるいは R^5 、 R^{10} または R^{14} のうち少なくとも一つは水素原子ではない。)で表される化合物。

15 6. 一般式(15)



- (式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^8 、 R^9 及び R^{10} は請求項1と同義である。ただし、 R^3 及び R^8 の両方が水素原子又はカルボキシル基である場合には、 R^4 または R^9 のうち少なくとも一方は水素原子でも水酸基でもないか、あるいは R^5 または R^{10} のうち少なくとも一つは水素原子ではない。また、 R^3 および R^8 がメトキシカルボニル基であり、 R^4 および R^9 がメトキシ基であり、かつ、 R^5 および R^{10} がメチル基である化合物を除く。)で表される化合物。

7. 一般式 (16)



- (式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^{15} は請求項1と同義である。ただし、 R^3 が水素原子又はカルボキシル基である場合には、 R^4 は水素原子でも水酸基でもないか、または R^5 または R^{15} のうち少なくとも一つは水素原子ではない。)で表される化合物

8. R^3 又は R^8 のうち少なくとも一方が水素原子でない請求項1～7のいずれか記載の化合物。

9. R^3 および R^8 の両方共に水素原子でない請求項1～6のいずれか記載の化合物。

10. R^4 又は R^9 のうち少なくとも一方が水素原子でない請求項1～7のいずれか記載の化合物。

11. R^3 および R^9 の両方共に水素原子でない請求項1～6のいずれか記載の化合物。

- 1 2. R^3 、 R^4 、 R^8 および R^9 の何れもが水素原子でない請求項1～6のいずれか記載の化合物。
- 1 3. R^3 および R^8 が C_1-C_6 アルコキシカルボニル基である請求項1～7のいずれか記載の化合物。
- 5 1 4. R^1 がメチル基であり、 R^2 が一般式(3)、一般式(4)、一般式(5)又は一般式(7)のいずれかで表される基である請求項1記載の化合物。
- 1 5. R^3 および R^8 が C_1-C_6 アルコキシカルボニル基であり、 R^4 および R^9 が水酸基、 C_2-C_7 アルカノイルオキシ基、置換 C_2-C_7 アルカノイルオキシ基、 C_4-C_8 シクロアルキルカルボニルオキシ基、アロイルオキシ基または置換アロイルオキシ
- 10 基であり、 R^5 および R^{10} が水素原子、 C_2-C_7 アルカノイル基、置換 C_2-C_7 アルカノイル基、 C_4-C_8 シクロアルキルカルボニル基、アロイル基または置換アロイル基である請求項1～6のいずれか記載の化合物。
- 1 6. 請求項1～15のいずれか記載の化合物を有効成分として含有することを特徴とするセマフォリン阻害剤。
- 15 1 7. 神経再生促進剤である請求項16記載のセマフォリン阻害剤。
- 1 8. 神経障害疾患及び／又は神経変性疾患の予防もしくは治療剤である請求項17記載の神経再生促進剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/00438

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C12P17/06, C07D311/86, 493/04, A61K31/35, 31/352, A61P25/00, 25/02, 25/14, 25/16, 25/28, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C12P17/00-17/18, C07D311/86, 493/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
BIOSIS/WPI (DIALOG), CA/REGISTRY (STN), JICST FILE (JOIS)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 02/09756 A1 (Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.), 07 February, 2002 (07.02.02), & AU 200176694 A	1-18
X A	WO 92/16517 A1 (XENOVA LTD.), 01 October, 1992 (01.10.92), & EP 580609 A1	<u>1, 6, 8, 10-11</u> 2-5, 7, 9, 12-18
X A	WRIGLEY S.K. et al., Structure elucidation of xanthone derivatives with CD4-binding activity from Penicillium glabrum (Wehmer) Westling. Pure & Appl. Chem., 1994, Vol.66, No.10/11, pages 2383 to 2386	<u>1, 6, 8, 10</u> 2-5, 7, 9, 11-18
A	EP 896058 A1 (SUMITOMO PHARMACEUTICALS CO., LTD.), 10 February, 1999 (10.02.99), & WO 97/20928 A1	1-18

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
12 February, 2003 (12.02.03)

Date of mailing of the international search report
25 February, 2003 (25.02.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP03/00438

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Semaphorin Nomenclature Committee Unified Nomenclature for the Semaphorins/ Collapsins. Cell 1999, Vol.97, pages 551 to 552	1-18

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl ⁷ C12P 17/06, C07D 311/86, 493/04, A61K 31/35, 31/352, A61P 25/00, 25/02, 25/14, 25/16, 25/28, 43/00		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl ⁷ C12P 17/00-17/18, C07D 311/86, 493/04		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
BIOSIS/WPI (DIALOG), CA/REGISTRY (STN), JICSTファイル (JOIS)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P, X	WO 02/09756 A1 (住友製薬株式会社) 2002.02.07 & AU 200176694 A	1-18
X A	WO 92/16517 A1 (XENOVA LIMITED) 1992.10.01 & EP 580609 A1	1, 6, 8, 10-11 2-5, 7, 9, 12-18
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日	12.02.03	国際調査報告の発送日
国際調査機関の名称及びあて先	特許庁審査官 (権限のある職員)	4 N 2 9 3 7
日本国特許庁 (ISA/JP)	鈴木 恵理子	印
郵便番号100-8915	電話番号 03-3581-1101	内線 3488
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		

様式PCT/ISA/210 (第2ページ) (1998年7月)

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
<u>X</u> A	WRIGLEY S.K. et al. Structure elucidation of xanthone derivatives with CD4-binding activity from <i>Penicillium glabrum</i> (Wehmer) Westling. Pure & Appl. Chem. , 1994, Vol. 66, No. 10/11, p. 2383-2386	<u>1, 6, 8, 10</u> 2-5, 7, 9, 11-18
A	EP 896058 A1 (SUMITOMO PHARMACEUTICALS COMPANY, LIMITED) 1999. 02. 10 & WO 97/20928 A1	1-18
A	Semaphorin Nomenclature Committee Unified Nomenclature for the Semaphorins/Collapsins. Cell 1999, Vol. 97, p. 551-552	1-18

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.